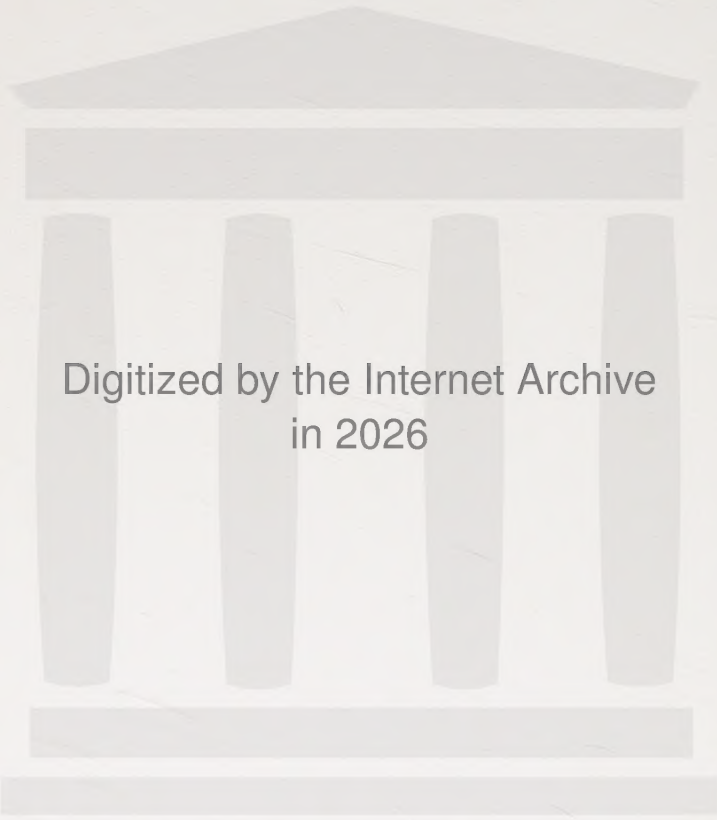


QUANTITATIVES VERHALTEN
VON IMMUNGLOBULINEN UND KOMPLEMENT
BEI SKLERODERMIE

Erika Siegel

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0025

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. O. Braun-Falco

QUANTITATIVES VERHALTEN
VON IMMUNGLOBULINEN UND KOMPLEMENT
BEI SKLERODERMIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Erika Siegel
aus München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. S. MARGHESCU
Mitberichterstatter: Professor Dr. O. BRAUN-FALCO
Dekan: Professor Dr. W. SPANN
Tag der mündlichen Prüfung: 29. März 1977



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	PROBLEMSTELLUNG	1
1.	Klinische Manifestations- und Verlaufsformen der Sklerodermie	3
a)	Zirkumskripte Sklerodermie (syn. Morphaea)	4
b)	Systemische progressive Sklerodermie	6
2.	Ätiopathogenetische Theorien	10
a)	Spezifische Störungen des Bindegewebes	10
b)	Neurovaskuläre Ursachen	17
c)	Autoimmunologische Veränderungen	20
II.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	27
1.	Material	27
a)	Geschlecht und Altersverteilung	27
b)	Klinisch beobachtete Erscheinungsformen der Sklerodermie bei den 44 untersuchten Patienten	31
2.	Methode	41
3.	Ergebnisse	44
a)	Einzelergebnisse	44
b)	Mittelwerte	51
c)	Streuung der Ergebnisse (Verteilungsmuster)	58
d)	Vergleichende Betrachtung der Immunglobuline und des Komplementbestandteils bei den einzelnen Sklerodermieformen	66
e)	Prozentuale Abweichung	68
f)	Ergebnisse der Papierelektrophorese	70

g) Ergebnisse der Immunelektrophorese	71
h) Ergebnisse der Blutsenkungsgeschwindigkeit	71
i) Andere Blutserumwerte	71
III. DISKUSSION	77
IV. ZUSAMMENFASSUNG	89
V. LITERATURVERZEICHNIS	91

I. PROBLEMSTELLUNG

Die Sklerodermie, in ihrer Ätiologie nach wie vor noch ungeklärt, ist eine chronisch verlaufende Erkrankung mit unterschiedlicher Progredienz, zeitweiligen Spontanremissionen und erneut auftretenden Exazerbationen ohne ersichtliche auslösende Noxe. Das augenfälligste Phänomen bietet sich in einer allmählich ausbreitenden Verhärtung (Sklerosierung) des kollagenen Bindegewebes. Diese Störung kann allein das Bindegewebe der Haut betreffen (zirkumskripte Sklerodermie) oder auch dieselben Erscheinungen am kollagenen Gewebe der Schleimhäute und Organsysteme (systemische Sklerodermie) aufweisen.

Seit einiger Zeit ist die Sklerodermie mehr in den Mittelpunkt des medizinischen Interesses gerückt. Man stellte fest, daß dieses Krankheitsbild nicht so selten ist, wie früher angenommen. Zudem erscheint die systemische Erkrankung häufiger aufzutreten (47, 53).

GOETZ (16) postulierte 1945, daß die Sklerodermie an der Haut die äußerliche Manifestation eines generalisierten Geschehens sei. Er prägte daher den Ausdruck "progressive systemische Sklerose".

Die bisherigen symptomatischen Therapiemöglichkeiten - bis heute problematisch durch die unklare Genese - konnten auf Grund genauerer Kenntnisse über den Mesenchymstoffwechsel und gewonnener Befunde von abnormen immunologischen Veränderungen in der letzten Zeit gezielter eingesetzt werden. Die Progredienz dieses Leidens ließ sich damit etwas verzögern. Besonderes Augenmerk richtete sich dabei auf autoimmunologische Phänomene als mögliche Erklärung für die Pathophysiologie der Sklerodermie.

Durch die quantitative Bestimmung von Immunglobulinen und Komplement im Blutserum von Sklerodermiepatienten sollte zur Lösung von zwei Problemen beigetragen werden:

1. Sind die zirkumskripte Sklerodermie und die systemische progressive Sklerodermie zwei grundsätzlich voneinander unterschiedliche Erkrankungen ohne Übergänge von einer in die andere Form oder handelt es sich um zwei Extremvarianten des gleichen pathologischen Prozesses? Das konkordante oder diskordante Verhalten der erwähnten immunologischen Parameter bei Patienten mit zirkumskripter und progressiver systemischer Sklerodermie sollte hierbei zur Beantwortung der Frage herangezogen werden.
2. Lassen sich bei den verschiedenen Sklerodermieformen charakteristische Immunmuster im Serum nachweisen, die eine allergische oder autoallergische Genese der Erkrankung stützen könnten? Ist dies der Fall, so bekäme die Theorie über die allergische oder autoallergische Natur der Sklerodermie mehr Gewicht gegenüber anderen, ebenfalls diskutierten ätiopathogenetischen Faktoren.

1. KLINISCHE MANIFESTATIONS- UND VERLAUFSFORMEN DER SKLERODERMIE

Die Sklerodermie als eine Erkrankung des gefäßführenden Bindegewebes stellt sich in zwei verschiedenen Hauptformen dar:

- a) zirkumskripte Sklerodermie
- b) systemische progressive Sklerodermie

Auf Grund der großen Unterschiedlichkeit des Krankheitsbeginns, der divergierenden Manifestationen, der möglichen Spontanremissionen bzw. der unterschiedlichen Progredienz und Prognose, vermutete man früher zwei völlig verschiedene, voneinander unabhängige Krankheitsbilder.

Die pathologischen Veränderungen bei der histologischen Untersuchung an bioptisch gewonnenem Material (Haut, Magen, Niere) zeigten sich jedoch als weitgehend übereinstimmend. Klinisch wurden Übergänge von der zirkumskripten in die systemische progressive Form beobachtet.

Man ging daher von der Annahme aus, daß man diese beiden Sklerodermiebilder als Extremvarianten des gleichen pathologischen Geschehens auffassen könnte.

Bei beiden findet man histologisch eine degenerative Veränderung des Bindegewebes durch Zunahme der Kollagenfasern mit fibrinoider Verquellung. Daneben fallen perivaskuläre, vorwiegend lymphozytäre Infiltrate auf. Anfangs erscheint eine Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße, jedoch kommt es durch die zunehmenden sklerotischen Wandveränderungen zur Einengung der Gefäßlumina mit Atresie im Endstadium (60).

An der Niere sieht man bei der systemischen progressiven Form dieselben sklerotischen Wandveränderungen der Blutgefäße als zwiebelschalenartige Intimaverdickung mit daraus folgenden Gefäßverschlüssen, die eine renale Hypertonie und Niereninsuffizienz bedingen (60).

Klinisch imponieren die pathologischen Erscheinungen an der Haut in einer anfangs teigig-ödematösen, leicht erythematösen Phase, die von einer Sklerosierung und Atrophie des Integuments bzw. der inneren Organe gefolgt ist (25).

Es wurden - wenn auch seltener - systemische Formen der Sklerodermie ohne jegliche Hautbeteiligung gefunden. Man sprach hier von einer "progressiven systemischen Sklerose sine Skleroderma" (48).

Auffällig ist bei beiden Formen eine eindeutige Bevorzugung des weiblichen Geschlechts; dies prägt sich noch deutlicher bei der systemischen Form aus.

Die Erkrankung tritt fast nur im Erwachsenenalter auf, und zwar gehäuft zwischen dem dritten und fünften Lebensjahrzehnt. Es wurden aber auch vereinzelt Fälle an Kindern beobachtet. Tierexperimentell konnte diese Erkrankung nie induziert werden; sie scheint speziesgebunden zu sein (26, 29, 46, 47).

a) Zirkumskripte Sklerodermie (syn. Morphaea)

Diese Form der Sklerodermie stellt im allgemeinen eine gutartige Erkrankung dar. Sie zeigt spontane, involutive Remissionen und verursacht meist keine wesentlichen subjektiven Beschwerden.

Ein zirkumskriptes Sklerodermieherd entsteht aus einem subakuten Erythem, das dann in der Mitte abblaßt und sich dann als gelblich-weiße Induration herausbildet. Morphologisch imponiert diese als

alabasterfarbene, wachsartig glänzende, harte Platte mit einem fliederfarbenen Saum (lilac ring) (28).

Im weiteren Verlauf gehen die Hautanhangsgebilde (Haare, Talg- und Schweißdrüsen) verloren, verbunden mit Hyper- und Depigmentierungen dieser Sklerodermieherde.

Die Muskulatur selbst ist primär nicht pathologisch verändert, wird jedoch oft sekundär atrophisch durch die sklerotische Ummauerung.

Form und Verteilung der Herde können sehr unterschiedlich sein. Sie treten zum Teil linear oder bandförmig, plattenförmig sowie kleinherdförmig auf. Es kann nur ein Einzelherd bestehen, aber auch mehrere Herde in disseminierter Verteilung.

Am Rumpf zeigen sich meist nummuläre Herde (sclérodémie en plaques), an den Extremitäten meist streifenförmige Herde (sclérodémie en bandes). Lokalisationen über Gelenke können eine Bewegungseinschränkung zur Folge haben. Ein Herd an der Stirn, meist in der Medianlinie in sagittaler Richtung oft bis in die Kopfhaut hineinziehend, wird als "sclérodémie en coup de sabre" bezeichnet. Hierbei kann es zu einem permanenten Haarverlust als Ausdruck einer sklerodermatischen Alopezie kommen (25).

Im allgemeinen kann die Prognose als günstig bezeichnet werden. Sie hängt entschieden von der Lokalisation und von der Intensität der Erkrankung ab.

Die geschilderten Veränderungen kommen meist spontan zum Stillstand und zeigen Rückbildungstendenzen, d.h. die Herde vergrößern sich nicht mehr, der violette Randsaum bildet sich zurück. Sie werden atrophisch und zeigen sich lediglich als flache Einsenkungen unter dem Hautniveau. Teilweise bleiben noch restliche Hyperpigmentierungen im Bereich der alten Herde bestehen.

Es sind, wie oben bereits angedeutet, auch Übergänge in die systemische progressive Form beschrieben worden, namentlich bei der kleinherdförmigen, disseminierten zirkumskripten Sklerodermie und bei der Sklerhypofaszie (46).

b) Systemische progressive Sklerodermie

Im Gegensatz zur Morphaea stellt die systemische Form eine chronische, fortschreitende Allgemeinerkrankung des Gefäß-Bindegewebes mit Verdickung und Verhärtung (Sklerosierung) der Haut und Unterhaut mit konsekutiver Atrophie und den entsprechenden pathologischen Veränderungen am Bindegewebe innerer Organe dar. Sie ist somit eine deletäre Systemerkrankung des Gefäß-Bindegewebes, deren Prognose im allgemeinen als infaust zu beurteilen ist. Was die Progredienz betrifft, ergeben sich recht unterschiedliche Verläufe, von der foudroyanten selteneren Form bis zu der protrahiert verlaufenden, über Jahrzehnte dauernden Form.

Der Beginn ist schleichend, heimtückisch und verschiedenartig. Das Initialstadium geht zum Teil mit unklaren Fieberschüben (oft nach Infekten), gesteigertem Müdigkeitsgefühl, vermehrten Kopfschmerzen, depressiven Verstimmungen einher. In anderen Fällen zeigen sich als Prodromi abnorme Kälteempfindlichkeit, intermittierende vasomotorische Störungen, die sich als Cutis marmorata, Akrozyanose verbunden mit Parästhesien bemerkbar machen. Schließlich entsteht das Vollbild der ausgeprägten Raynaud-Symptomatik (Digiti mortui).

Es können aber auch rheumatoide Gelenksbeschwerden mit Schmerzen und Steifigkeit oder auch eine abnorme Muskelschwäche im Sinne einer "Sklerodermatomyositis" im Vordergrund stehen, als sog. "überlappende Syndrome" oder als Ausdruck einer "vermischten Bindegewebserkrankung" (RODNAN, 47).

Bei weiterem Fortschreiten der Krankheit kommt es dann zu einer wie aufgedunsen aussehenden, meist leicht rötlichen Schwellung der befallenen Bezirke. Der Beginn zeigt sich meist an den akral gelegenen Bereichen (Finger, Zehen, Gesicht) und schreitet dann körperwärts fort. Nach diesem Initialstadium folgt dann später die straffe Atrophie und Sklerose der Haut, die wachsartig glänzt. Klinisch erscheint diese Akrosklerose als Sklerodaktylie mit zugespitzten Fingerendgliedern ("Madonnenfinger"), rattenbißartigen Nekrosen, dermatogener Fixierung der Finger in Beugekontraktion (Krallehand), teilweise mit Dyschromien und Kalkablagerungen, die sich nach außen entleeren können (Thibierge-Weissenbach-Syndrom). Analoge Veränderungen zeigen sich auch an den unteren Extremitäten mit dermatogenen Streckkontrakturen und Ulcera crurum, Nagelbettveränderungen (Paronychien) bis hin zu ausgedehnten Mutilationen.

Man sprach hier speziell auch von einem CRST-Syndrom, d.h. Calcinosis cutis, Raynaud-Symptomatik, Sklerodaktylie und Teleangiektasien (28).

Im Gesicht imponiert der Verlust des Mienenspiels bis hin zur völligen sklerodermatischen Amimie (Maskengesicht). Um die Mundwinkel fällt eine periorale Fältelung bei gleichzeitiger Mikrocheilie und Mikrostomie auf. Die Nase wird spitz zulaufend, die gesamte Physiognomie zeigt einen vogelartigen Aspekt.

Bei weiterer Zunahme der Sklerosierungen erfolgt der Befall am Stamm, wobei zum Teil eine Einschränkung der Atemexkursionen zu beobachten ist. Schließlich erscheint der Patient wie in einen Panzer (vgl. Chitinpanzer der Insekten) durch die sklerosierte Haut eingemauert. Die ganze Gestalt wird durch die Haut- und Muskelatrophien und die dadurch stärker vorspringenden Knochen mumienartig.

Die geschilderten Hautveränderungen zeigen im allgemeinen keine

Korrelation mit der Schwere und Ausdehnung viszeraler Veränderungen. Manchmal gehen diese auch den äußeren, sichtbaren Manifestationen voraus, ja sogar treten diese ohne dermale Beteiligung in sehr seltenen Fällen auf (48).

Als "scheinbar uncharakteristische" Beschwerden zeigen Dysphagie, Dyspnoe, Verdauungsstörungen, selten auch Kataraktbildung oder Hörverschlechterung durch sklerodermatische Innenohrschädigung die systemische Beteiligung an.

Die Krankheit nimmt bei der Mitbeteiligung der inneren Organe ihren meist deletären Verlauf. Es zeigt sich eine viszerale Vitalbedrohung des Patienten durch die systemische progressive Sklerodermie (29).

Dabei werden besonders der obere Gastrointestinaltrakt, die Lunge, die Nieren und das Herz bevorzugt befallen; meist in der genannten Reihenfolge, mit besonders hohem Anteil des Erstgenannten. Zunächst imponieren die Veränderungen am oberen Verdauungstrakt. Es zeigen sich sklerodermatische Herde an der Mundschleimhaut und besonders an der Zunge (glatte Zungenoberfläche, verkürztes Zungenbändchen, Skleroglosson). Im Vordergrund steht dann die fibrotische Durchsetzung der Wandschichten des oberen Gastrointestinaltraktes, die zur Wandstarre, Hypotonie und Hypomotilität, bei Gefäßläsionen zu Blutungen und Ulzerationen führen. Die Symptomatologie reicht von Dysphagie über Oesophagitis bis zur Hiatushernie bei Befall des unteren Drittels des Oesophagus. Dabei kommt es zu sklerotischer Stenosierung mit atonischer Erweiterung der höheren Abschnitte des Oesophagus.

Am Magen zeigt sich eine Schleimhautatrophie mit daraus folgender Anazidität, Verdauungsstörungen und Erbrechen. Bei Arrodierung von Gefäßen können plötzliche Magenblutungen auftreten, oder es entstehen Ulcera ventriculi durch die Schleimhautatrophie und den Verschluß der nutritiven Gefäße.

An den oberen Dünndarmabschnitten ereignen sich analoge Veränderungen, die sich in Hypoperistaltik und Malabsorption äußern und sich hin bis zum paralytischen Ileus entwickeln können.

Dyspnoe, Husten, Zyanose, interkurrente Bronchopneumonien zeigen eine Lungenbeteiligung an. Als Folge dieser sog. Pulmonalsklerose entwickelt sich dann eine pulmonale Hypertension mit sekundärem Cor pulmonale.

Am Herzen selbst kann sich auch eine interstitielle Myocardfibrose manifestieren, die mit Hypertrophie, Rhythmusstörungen und digitalisrefraktärer Herzinsuffizienz einhergeht. Oft ist noch eine Pericarditis mitvergesellschaftet.

Die Nierenbeteiligung äußert sich als eine Funktionseinschränkung mit Entwicklung einer Niereninsuffizienz bzw. eines malignen Hypertonus bis hin zum Nierenversagen mit dem Vollbild einer Urämie. Diese tritt meist erst später auf und leitet damit das Finalstadium der Erkrankung ein.

Am Knochensystem kommt es oft zu röntgenologisch sichtbaren osteoporotischen Aufhellungen, die zu Spontanfrakturen Anlaß geben können.

Die Krankheit verläuft oft über Jahre bis Jahrzehnte unterschiedlich langsam progredient mit zeitweiligen Remissionen und erneut auftretenden Schüben, die foudroyant enden können. Der Exitus erfolgt an den pulmonalen, cardialen oder renalen Komplikationen, nicht selten an interkurrenten Infekten (z. B. Bronchopneumonien, aufsteigenden Harnwegsinfekten) im Stadium der finalen Kachexie (51).

2. ÄTIOPATHOGENETISCHE THEORIEN

Die nosologische Zuordnung der Sklerodermie zu einer Krankheitsgruppe erweist sich als uneinheitlich, da verschiedene ätiopathogenetische Faktoren ins Feld geführt werden.

Das Spektrum der Zuordnungen reicht von der allgemeinen Bezeichnung Bindegewebs-Erkrankung, Mesenchymopathie, Kollagenose über Dysfermentose, Störungen im Aminosäurestoffwechsel, Vasoneurose, Erkrankung des rheumatischen Formenkreises im Sinne einer Infektallergie bis hin zu den hyperergisch-allergischen Krankheiten und Autoimmunerkrankungen. Außerdem werden noch genetische und endokrine Einflüsse diskutiert.

Hinsichtlich der Pathogenese haben sich drei führende Theorien herauskristallisiert:

- a) spezifische Störungen des Bindegewebes
- b) neurovaskuläre Ursachen
- c) autoimmunologische Veränderungen

a) Spezifische Störungen des Bindegewebes

Das Bindegewebe, das früher zu Unrecht als stoffwechselträges Gewebe bezeichnet wurde, zeigt nach neueren Untersuchungen seiner Bestandteile - den Zellelementen (wie z. B. Histiozyten, Fibrozyten, Mastzellen, Plasmazellen, Gewebsmonozyten, Adventitiazellen, Endothelzellen), der Grundsubstanz (wie z. B. Mucopolysaccharide) und der Fasern (wie z. B. Kollagenfibrillen, elastische Fasern) - einen außerordentlich hohen Umsatz und erweist sich als ein im dynamischen Gleichgewicht stehendes Gewebe (33, 36).

Dabei richtet sich das Interesse auf Störungen in der Funktion des

Kollagen-Mucopolysaccharid-Systems betreffend eine Störung der Faser- und Kittsubstanzbeziehungen (29). Diese führt zu einem Verlust der normalen rheologischen Eigenschaften wie Elastizität, Zugfestigkeit, Wasserbindungsfähigkeit (entscheidend für den Turgor der Haut), Quellfähigkeit, Polymerisation und Aggregation der einzelnen Strukturelemente (18).

Entscheidend für die Funktionsfähigkeit des Bindegewebes ist das Zusammenspiel der Festigkeit der kollagenen Fasern, der Elastizität der elastischen Fasern und der Viskosität der Grundsubstanz (18).

Die Vermutung liegt nahe, daß durch Veränderungen im Stoffwechsel dieser Grundsubstanz des Bindegewebes (vermehrte Synthese bzw. Inhibition des Abbaus der Interzellulärsubstanzen) ein entscheidender ätiopathogenetischer Faktor bei der Entstehung der Sklerodermie zu Grunde liegen dürfte.

Eingehende Untersuchungen des Bindegewebes zeigten bereits früher, daß sich der Fibroblast als der entscheidende Produzent der sauren Mucopolysaccharide, der Kollagenfibrillen und der elastischen Fasern darstellt. Die Mucopolysaccharide entstehen vor den Fibrillen, da für die Bildung und das Wachstum der Bindegewebsfasern die Mucopolysaccharide in bestimmter Menge und Polymerisationsgrad notwendig sind (18).

Die biochemische Differenzierung (= Mucopolysaccharid-Synthese) geht also der morphologischen Differenzierung (= Bildung geformter Grundsubstanz, wie z.B. die Kollagensynthese) zeitlich erheblich voraus.

An Hand von neueren Untersuchungen zeigte es sich, daß die ersten Syntheseschritte intrazellulär, die letzteren extrazellulär erfolgen (33).

Die Mucopolysaccharide setzen sich in der Hauptsache aus Glukuronsäure, Glukosamin, Galaktosamin, Heparin, Hyaluronsäure und aus Sulfatresten zusammen. Sie sind polymere anionische Makromoleküle. Diese Mucopolysaccharide werden an Proteine gebunden; es entstehen die sog. Proteoglykane.

Man vermutet, daß der Sulfatierungsgrad der Mucopolysaccharide eine physiologisch regulierte Größe ist, die die Eigenschaften eines Proteoglykans bestimmt, wie z.B. Ionenbindungs- und Quellvermögen, Bindung an Tropokollagen (der Vorstufe der Kollagenfibrille).

Bei Untersuchungen an biotisch gewonnenem Material von Patienten mit Leberzirrhose fand sich eine starke Vermehrung der Mucopolysaccharide Hyaluronsäure, Dermatan- und Heparansulfat.

Man vermutet, daß durch diese Vermehrung der genannten Substanzen die biochemische Vorbereitung der Fibrose eingeleitet wird. Heparansulfat und Dermatansulfat sind auch die konstituierenden Mucopolysaccharide des Gefäß-Bindegewebes (18).

Allerdings findet sich eine Vermehrung der sauren Mucopolysaccharide nicht nur im Vorbereitungsstadium der Fibrosierung, sondern auch im späteren Verlauf. Generell zeigt sich am Modell der Entzündung (wie ausführlich noch berichtet wird) eine erhöhte Syntheserate der Mucopolysaccharide. Es konnten auch unterschiedliche Verhaltensweisen der Parameter des Mucopolysaccharidstoffwechsels in den verschiedenen Phasen eines Krankheitsgeschehens gefunden werden (z. B. in den einzelnen Abläufen der Entzündung). Die bei der gewöhnlichen Entzündung als Sofortreaktion auftretende Steigerung der Mucopolysaccharidsynthese sinkt nach einem Zeitintervall von sieben Tagen auf ein Minimum herab, um erneut nach ca. elf Tagen wieder anzusteigen und dann wieder abzusinken (36).

Ebenfalls intrazellulär, wie bereits oben erwähnt, beginnt die Syn-

these der Kollagenfibrillen. Dort geschieht die Bildung von Peptiden aus den für das Kollagen typischen Aminosäuren (besonders Prolin, Hydroxyprolin, Glycin, Lysin) in charakteristischer Sequenz.

Die wichtigste Tripeptidgruppierung ist Glycin-Prolin-Hydroxyprolin, an die auch die Antigenität gebunden ist.

Die Bildung der Tripelhelix in zopfartiger Verflechtung dreier Peptidketten entsteht durch die atypischen Peptidkettenenden, die sich dadurch zusammenlagern. Die Stabilisierung der Tripelhelix entsteht durch parallel ablaufende Hydroxylierungsreaktionen an den eigentlichen Peptidketten (27).

Diese Verknüpfung der Polypeptidketten stellt das Prokollagen dar, das nach Glykosylierung aus den Zellen ausgeschleust wird.

Das Prokollagen ist löslich und wird durch Abspaltungsvorgänge von Peptiden zum unlöslichen Kollagen. Daneben erfolgt eine Oxydation, die die Quervernetzung der einzelnen Kollagenmoleküle zu den eigentlichen Kollagenfibrillen bewirkt. Durch diese intermolekularen Bindungen werden die Fibrillen säureunlöslich und erhalten mechanische Festigkeit und Stabilität (7, 33).

Als Parameter für den Kollagenumsatz dient die Hydroxyprolinausscheidung, ein spezifisches Abbauprodukt des Kollagens im Harn (29).

Die Funktion des Hydroxyprolins (durch Hydroxylierungsvorgänge eines Teils der Prolinreste entstanden) scheint in einem Kontrollmechanismus, der die Stabilität des Kollagenmoleküls durch Einstellung auf die Körpertemperatur reguliert, zu liegen (33).

Es wurde gefunden, daß erst nach dieser Hydroxylierung die thermodynamischen Voraussetzungen für eine Tripelhelixbildung gegeben waren.

Sobald die Tripelhelix formiert ist, wird die Hydroxylierung gestoppt. Nicht hydroxylierte Peptidketten konnten bei Körpertemperatur keine stabile Tripelhelix und damit keine stabile Kollagenfibrille bilden (33).

Durch diese gewonnenen Einblicke in die biochemische Strukturentstehung und Strukturumwandlung konnte man bestimmte Störungen des Knochenbaus erklären, wie beispielsweise die Hydroxylysinmangel-Kollagenkrankheit, bei der die Quervernetzung der Kollagenfibrillen auf Grund eines genetischen Mangels an Hydroxylysin nicht erfolgen kann. Ähnliches findet man auch bei einer anderen Kollagenkrankung, dem Lathyrismus. Die Hauptsymptome sind Knochenerweichung und Aneurysmabildung. Dieses Krankheitsbild läßt sich durch Gaben von lathyrogenen Substanzen (z. B. Gift der Kichererbse = *Lathyrus odoratus*, β -Propionitril) erzeugen. Trotz eines abnorm hohen Kollagengehalts in Knochen, Sehnen, Haut und Gefäßen, wie man tierexperimentell nachweisen konnte, war die Reißfestigkeit dieser Gewebe sehr herabgesetzt. Im Kollagenstoffwechsel fand man eine Störung der Faserbildung. Es zeigt sich auch hier ein Vernetzungsdefekt der Tropokollagenmoleküle. Bei der Verknüpfung der Polypeptidketten untereinander wird durch Blockierung der Lysyloxydase die beteiligte Oxydation eines Lysinrestes zu einem Aldehyd durch diese lathyrogenen Substanzen gehemmt (43, 55).

Diese beiden erwähnten Beispiele sind Kollagenkrankheiten im eigentlichen Sinn, da sich das pathologische Geschehen primär an der Kollagenfaser abspielt.

Daraus ergibt sich, daß alle genannten Einzelschritte bei der Synthese sowohl der Mucopolysaccharide als auch der Kollagenfibrillen, enzymatisch gesteuerte Reaktionen darstellen, die sich durch spezifische Enzyminhibitoren hemmen lassen.

Andererseits wird diskutiert, inwieweit die Kollagenolyse durch das einzige bis jetzt bekannte Enzym, die Gross'sche Kollagenase, die im Pankreas gebildet wird, durch die Aminosäure Cystein blockiert wird.

Der Oxydations-Katalysator Kupfer scheint für die Quervernetzung des Kollagens und damit für die Erhöhung des unlöslichen Kollagen-Anteils verantwortlich zu sein (17).

Man hat bei der Sklerodermie festgestellt, daß es durch verstärkte Quervernetzung innerhalb der kollagenen Feinstruktur zu vermehrter Bildung von unlöslichem Kollagen und damit zur Fibrosierung des Bindegewebes kommt. Das physiologische Gleichgewicht zwischen löslichem (jugendlichem) und unlöslichem (reifem) Kollagen ist gestört, und zwar zu Gunsten der stärkeren Quervernetzung der einzelnen Kollagenfibrillen (5).

Weiterhin wurde festgestellt, daß mit zunehmender Sklerosierung, d. h. Kollagenneubildung im Sinne einer stärkeren Quervernetzung, eine Verminderung der sauren Mucopolysaccharide eintrat. Das bedeutet den Verlust der Wasserbindungsfähigkeit im Bindegewebe und somit ein Verlust des normalen Hauturgors (5).

Zusätzlich wurde noch eine Vermehrung des Gesamtkollagens gefunden und ein verändertes Querschnittverteilungsmuster der Kollagenfibrillen; und zwar trat ein gehäufteres Vorkommen von dünneren, sonst aber unauffälligen Fibrillen auf, die sich zu sehnensartigen, sich dicht durchdringenden Strukturen zusammenlagerten. Die Kollagenfibrille selbst schien qualitativ unverändert zu sein (18, 49).

Es handelt sich demnach um ein Ordnungsproblem der Fibrillen bzw. um deren Mißordnung.

Auch bei der physiologischerweise auftretenden Alterung des Bindegewebes zeigt sich eine vermehrte kollagene Fibrillenbildung und

eine zusätzliche Bündelung der einzelnen Fasern, d.h. eine Zunahme der Differenzierung der Kollagenfibrille bei gleichzeitiger Abnahme der amorphen Grundsubstanz, die für die Hydratisierung des Bindegewebes und damit für den Turgor der Haut verantwortlich ist (4).

Dieser Abbau der sauren Mucopolysaccharide erfolgt durch das hormonell gesteuerte Enzym Hyaluronidase, wodurch indirekt die stärkere Fibrillenbildung beeinflusst wird.

Man fand nicht nur eine Abnahme der sauren Mucopolysaccharide, sondern auch eine veränderte Zusammensetzung der einzelnen Komponenten. So nahm beispielsweise der Gehalt an Chondroitinsulfat ab, während der Gehalt an Keratolsulfat stieg, was eine Veränderung des Polymerisationsgrades dieser Mucopolysaccharide zur Folge hatte (8).

Aus den unterschiedlichen Polymerisationsgraden und der stärkeren Fibrillenbildung mit zunehmender Vernetzung ergibt sich eine unterschiedliche Durchgängigkeit für den Stofftransport von der Gefäßwand ins Gewebe und umgekehrt. Die solchermaßen variable "Transit-Strecke" des zwischenzelligen Raumes, sei es durch unterschiedliche Diffusionsmöglichkeit oder/und unterschiedliche Permeabilität, trägt entscheidend zu den Alterungsvorgängen des Bindegewebes bei (20).

Diese ablaufenden Alterungsprozesse zeigten sich in unterschiedlicher Ausprägung und Verlauf an den einzelnen Hautarealen und Organsystemen. Weiterhin ergaben sich auch geschlechtsspezifische Unterschiede, die einerseits hormonell und andererseits durch den prozentual größeren Anteil des Bindegewebes beim weiblichen Geschlecht bedingt sein dürften (30).

Man kann die Sklerodermie durch nachgewiesene analoge Verände-

rungen als einen vorzeitigen, in Zeitraffung befindlichen, überschießenden Prozeß der Alterung des Bindegewebes bezeichnen. Es ist daher nach den beschleunigenden Faktoren zu suchen (30).

b) Neurovaskuläre Ursachen

Als entscheidender pathogenetischer Faktor bei der Entstehung einer Sklerodermie-Erkrankung wird von anderen Autoren eine neurovaskuläre Ursache angenommen (25, 27, 29, 46, 50).

Diese Ansicht wird mit einer konstitutionell abnormen Kälteempfindlichkeit der betroffenen Patienten begründet. Dadurch würden intermittierend Vasospasmen auftreten, die eine sekundäre Gefäßerkrankung bzw. eine Erkrankung des gefäßführenden Bindegewebes mit konsekutiver Sklerose nach sich zögen.

Dabei ging man von der klinischen Beobachtung aus, daß das Prodromalstadium der progressiven Sklerodermie fast ausschließlich durch Raynaud-artige Anfälle gekennzeichnet sei. Man sprach vom Raynaud-Syndrom, als dem möglichen Ausdruck einer beginnenden Sklerodermie (SACKNER, 29, 50).

Durch die neurogen bedingten Kreislaufstörungen komme es zum Austritt von Blutplasmabestandteilen in das umgebende Bindegewebe mit der Einwanderung von hämatogenen Zellelementen. Diese "Phase der Insudation" ist das morphologische Substrat einer beginnenden Entzündung auf eine Noxe hin - im vorliegenden Fall durch die neurogen bedingten Kreislaufstörungen -, die von HAUSS in der Folge als "unspezifische Mesenchymreaktion" bezeichnet wird (19, 25).

Danach folgt eine allgemeine Akzeleration des Mesenchymstoffwechsels mit vermehrter Produktion der Mucopolysaccharide, was durch

gesteigerten Sulfateinbau in die Sulfomucopolysaccharide der Grundsubstanz des Mesenchyms aller Organe nachgewiesen werden konnte.

Anfangs wird besonders Hyaluronsäure produziert, die durch ihre starke Wasserbindungsfähigkeit eine Quellung des Entzündungsgebietes bedingt; später erfolgt dann die vermehrte Bildung von Chondroitinsulfat und dann von Dermatansulfat. Anschließend entsteht Kollagen, nachdem Hydroxyprolin schon vorher vermehrt synthetisiert wurde. Zunächst überwiegt das lösliche, später das unlösliche Kollagen. Der Gesamtkollagengehalt des Entzündungsgebietes ist auf das zwei- bis sechsfache der Norm gesteigert (18).

Beispielsweise zeigt sich eine strukturelle Umbildung an der Gefäßwand durch die vermehrte Kollagenneubildung. Die unspezifische Mesenchymreaktion setzt eine Mesenchymzellproliferation in der Gefäßwand in Gang, die als erstes pathologisches Ereignis in der Sklerogenese anzusehen ist (18).

Ereignen sich diese Vorgänge an nutritiven Kapillaren, so beeinträchtigen sie die Ernährung des dazugehörigen Gewebes. Der beginnenden Sklerose folgt die spätere Atrophie und durch Ablagerung von Kalzium und Lipiden eine Kalzifizierung des Gewebes bis hin zur Nekrobiose und Ulzeration (18).

Normalerweise bilden sich nach einer abgelaufenen Entzündung die Reaktionserscheinungen, wie vermehrt gebildetes Kollagen wieder zurück, nachdem sich vorher schon der Gehalt und die Zusammensetzung der sauren Mucopolysaccharide normalisiert hat, im Sinne einer möglichst weitgehenden restitutio ad integrum oder teilweisen Narbenbildung. Wie hierbei das Kollagen abgebaut wird, ist noch unklar (18).

Bei der Sklerodermie ist dies allerdings nicht der Fall. Im Gegenteil, die Kollagenisierung nimmt weiterhin zu. Dies würde für eine

Chronizität der Entzündungsreaktion bzw. für eine wieder auftretende Noxe sprechen, die eine solche allgemeine unspezifische Mesenchymreaktion erneut provoziert und einen weiteren Schub dieses pathologischen Geschehens auslöst.

Es könnten somit starke, lang anhaltende Noxen oder Kombinationen von verschiedenen sklerogenen Noxen eine pathologische Form der unspezifischen Mesenchymreaktion bewirken, die am Anfang des induzierten pathologischen Prozesses stehen würden.

In Abhängigkeit davon, ob die Reizwirkungen oder Noxen alle Mesenchymzellen des Organismus, ein Organsystem oder nur einige örtlich umschriebene Mesenchymzellen betreffen, kommt es zur universellen, systemischen oder lokalen Mesenchymreaktion (19).

Dies würde bis zu einem gewissen Grad dem unterschiedlichen Befall und dem Verlauf bei den beiden Hauptformen der Sklerodermie, nämlich der zirkumskripten und der systemischen progressiven Form, Rechnung tragen.

Damit ließe sich auch ein möglicher Übergang von der äußeren Beteiligung des Integuments auf die innere systemische Organbeteiligung als Erklärungsversuch finden.

c) Autoimmunologische Veränderungen

Bei dem Phänomen der Autoaggression sind zwei einander scheinbar widersprechende Mechanismen zu beobachten.

Auf der einen Seite die Begriffsbildung des "Horror autotoxicus" (EHRlich), der eine Immuntoleranz gegenüber körpereigenem Material beinhaltet. Im Gegensatz dazu die Befunde über die Durchbrechung dieser Toleranz (vgl. Autoimmunthyreoiditis, autoimmunhämolytische Anämien). Dieser Toleranzbruch hat die Bildung von Autoimmunreaktionsprodukten zur Folge, wie die Entstehung von Autoimmunglobulinen (humorale Autoantikörper) und die Stimulierung von Autoimmunzellen (zelluläre Autoantikörper). Dabei stellt das erstere Reaktionsprodukt die Immunantwort vom Sofort-Typ, das letztere die Immunantwort vom Spät-Typ dar (42).

Der Autoaggressionsmechanismus bietet für eine Vielzahl von Krankheiten, deren Ätiologie und Pathogenese völlig im Dunkeln lag, eine Erklärungsmöglichkeit, zumal diese zum Teil verschiedene auffällige Immunphänomene zeigten (42).

Normalerweise besteht für Autoantigene, wie oben bereits erwähnt, eine in der frühen Embryonalzeit erworbene Immuntoleranz. Der Immunapparat ist gegenüber Autoantigenen, d.h. gegenüber körpereigenem Material, gesperrt.

Diese Sperre kann durch "Toleranzbrecher" aufgehoben werden:

- | | |
|---------|---|
| exogen | z. B. durch bestimmte Medikamente, Bakterien, Viren, chronische Intoxikationen, |
| endogen | wobei die Ursache der Autoantikörper-Entstehung unbekannt ist. |

Man hat verschiedene Theorien entwickelt, die die Ursachen der Entstehung einer Autoaggressionserkrankung erhellen sollen.

Es kommen als grundsätzliche mögliche Mechanismen zur Provokation einer Autoimmunisierung folgende Überlegungen in Betracht:

Die Entstehung von Autoantikörpern bzw. Autoimmunzellen

1. durch unverändertes autogenes Material:

- α) ein abgekapseltes oder sich erst im späteren Leben entwickelndes autogenes Material gelangt in hinreichender Menge zu immunologisch kompetenten Zellen, wie beispielsweise Thyreoglobulin, autogene Stoffe des ZNS oder der Augenlinse, Spermatozoen.
- β) mit einem Adjuvanseffekt wird autogenes Material immunisierend disponiert, z. B. komplettes Freund-Adjuvans im Tierexperiment.

2. durch verändertes autogenes Material:

Bildung kreuzreagierender Autoantikörper (WINDHURST, 58) und dieselbe Kreuzreaktion nur umgekehrt induziert (KAPLAN, 24), z. B. Streptokokken-Antikörper verändert Herzautoantigene in der Weise, daß Autoantikörper in Kreuzreaktion auch gegen unverändertes Autoantigen reagiert.

3. durch Aktivierung von autogenem Material:

Vorübergehend ausgeschaltete, immunologisch kompetente Zellpopulationen (forbidden clones) werden durch unbekannte Ereignisse aktiviert; diese gehorchen nicht mehr dem körpereigenen Kontrollsystem.

Nach der Theorie von BURNET (9) sind angeblich diese Klone in der frühen Embryonalperiode nicht eliminiert worden und liegen im späteren Leben in vorübergehender immunologisch inaktiver Form vor. Eine Aktivierung dieser Zell-

populationen führt dann dazu, daß autogenes Material als "fremd" aufgefaßt und dagegen eine Immunantwort ausgelöst wird, z. B. bei der Myasthenia gravis, bei der Muskelantikörper gegen die eigene quergestreifte Muskulatur gebildet werden. Die sog. "forbidden clones" hypertrophieren im Thymus als dem immunologischen "Gedächtnis".

Durch rechtzeitige Thymektomie kann Heilung erzielt werden.

4. durch Vorliegen von pathologischen und gleichzeitig immunologisch aktiven Zellformen, die eine entgleiste Proteinsynthese aufweisen, z. B. Autoantikörper bei chronischer lymphatischer Leukämie, bedingt durch einen genetischen Defekt auf Grund von Mutation. Es ist hier die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen körperfremden und körpereigenem Antigen verloren gegangen (10).

Als weitere Möglichkeit der Entstehung einer autoimmunologischen Erkrankung kommen auch Thymushyperplasien, wie oben bereits angedeutet, und Thymustumoren in Frage. Auf Grund dieser Hyperaktivität entstehen sog. immunologisch entartete Zellen (52).

Ob und welche der genannten Theorien der Autoantikörperbildung zutreffen, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

Ebenfalls ungeklärt ist, ob die beobachteten Autoimmunphänomene mit humoralen Autoantikörpern Ausdruck der pathogenen Bedeutung dieser Autoantikörper oder aber nur ein Epiphänomen sind.

Bei einigen Krankheitsformen konnte die schädliche Wirkung von Autoantikörpern nachgewiesen werden. Bei anderen wurden diese zwar nachgewiesen, jedoch ohne einen pathologischen Effekt auszulösen. Hierbei scheint diesen Autoantikörpern eher eine diagnostische Bedeutung als sekundäres Symptom zuzukommen.

Weiterhin zeigt sich bei dieser Art von Krankheiten eine ausgesprochene Chronizität des Krankheitsverlaufs im Sinne eines Dauernd-unterhalten-werden des Geschehens.

Pathogene Auswirkungen, vor allen Dingen entzündliche Veränderungen in Organgeweben, werden so gut wie immer durch Immunocyten verursacht (56).

Klinisches Hauptmerkmal all dieser Erkrankungen ist die chronisch entzündliche Progredienz ohne erkennbare äußere Ursache. Das morphologische Substrat ist generell die Proliferation immunpotenter, überwiegend lymphozytärer Zellelemente.

Es können bei Autoimmunkrankheiten beide Reaktionsformen hyperergischer Prozesse auftreten, nämlich sowohl zirkulierender Autoantikörper wie immunologisch aktiver Lymphozyten.

Es scheint im allgemeinen so zu sein, daß den zirkulierenden Autoantikörpern (als Frühreaktionstyp der hyperergischen Entzündung) eine vorwiegend diagnostische Bedeutung zukommt, wie beispielsweise bei der Autoimmunthyreoiditis, bei der die Autoantikörper ein Epiphänomen darstellen, also nicht pathogen sind. Gleichzeitig sind aber immunologisch kompetente Lymphozyten mit Autoantikörperfunktion vorhanden, die für die Pathogenität verantwortlich gemacht werden konnten, wie tierexperimentell durch Übertragung dieser markierten Lymphozyten gezeigt werden konnte. Bei der alleinigen Übertragung der humoralen Autoantikörper konnte eine Autoimmunthyreoiditis nicht ausgelöst werden.

Hier speziell richtet sich der humorale Autoantikörper gegen Zellen im Gewebeverband, im Gegensatz zu den autoimmunhämolytischen Anämien, wobei die Erythrozyten die Zielscheibe des pathologischen Geschehens darstellen (12).

Auch bei der Sklerodermie scheinen Autoantikörper gegen Substanzen im Gewebeverband gebildet zu werden.

Als theoretische Möglichkeit eines Autoantigens scheint dafür die lösliche Form des Kollagens in Frage zu kommen, wie dies in einigen Untersuchungen festgestellt wurde (54).

Man stützt sich dabei auf die bereits erwähnte Selbsterkennungshypothese von BURNET, wonach das Kollagen als abgekapseltes autogenes Material im Gewebeverband läge und von der früher erworbenen Immuntoleranz ausgeschlossen sei.

Durch irgendein Ereignis (z. B. Verletzung, Entzündung, Infektion) komme dieses Kollagen mit dem immunologisch kompetenten System in Berührung, das es als nicht körpereigen erkennen würde. Dadurch würde dann eine Autoimmunreaktion mit Bildung von humoralen bzw. zellulären Autoantikörpern in Gang gesetzt, die für die Pathogenese der Sklerodermie verantwortlich zu machen sei.

Diese Autoimmunisierung durch das Faserprotein Kollagen als die möglicherweise zentrale Rolle im vorliegenden Krankheitsgeschehen stützt sich auf den Nachweis von Kollagen-Autoantikörpern. Sowohl bei der Sklerodermie als auch bei der primär chronischen Polyarthrititis, dem Lupus erythematodes, der Dermatomyositis, der Periarteriitis nodosa, der rheumatischen Endomyokarditis, dem Felty-Syndrom und dem Sjögren-Syndrom wurden diese Kollagen-Autoantikörper gefunden mit besonders hohem Titeranstieg bei schweren, foudroyanten Verläufen (54).

Diese Beobachtung von Autoimmunphänomenen läßt speziell bei der Sklerodermie die Frage offen, inwieweit diesen Autoantikörpern eine pathogene Bedeutung zukommt oder ob sie lediglich ein Sekundärsymptom darstellen.

Da man jedoch bei weiteren Untersuchungen in der Grundsubstanz

zwischen den Bindegewebsfibrillen γ -Globuline mit Antikörperfraktionen nachweisen konnte - diese waren durch Diffusion aus dem Gefäßsystem dorthin gelangt -, konnte man sich eine Autoantigenität des Kollagens bzw. eine Autoantikörperbildung zunächst nicht erklären. Man fand, daß frei verfügbare (= lösliche) Tropokollagenmoleküle nur kurzfristig und in geringer Menge während der Biosynthese des fibrillären Kollagens vorliegen und daß andererseits fibrilläres Kollagen nicht löslich und kaum proteolytisch spaltbar ist. Daher nahm man an, daß das Kollagen unter normalen physiologischen Bedingungen kaum zu immunologischen Bereichen ausreichend Kontakt haben würde. Und selbst wenn es mit diesen in Berührung käme, würde es auf Grund seiner schwer angreifbaren Konfiguration kaum einen antigenen Impuls abgeben können.

Das fibrilläre Kollagen faßte man daher, wie bereits oben erwähnt, als abgekapseltes Antigen - ähnlich dem Linsenprotein - auf.

Weiterhin wurde nachgewiesen, daß Kollagen, wenn es in löslicher, molekular disponibler Form vorliegt, ein gutes Antigen darstellt. Das unlösliche Kollagen wurde in Versuchsreihen durch Ansäuern, Erwärmen und in Gegenwart von Proteasen zu einer löslichen Kollagenfraktion, die man als Parent-Gelatine bezeichnete. Durch diese Präparation wurde lediglich die Quervernetzung und die Dreistrang-Helix des Kollagens gelöst. Die einzelnen Polypeptidketten lagen ohne Änderung ihrer Aminosäuresequenz in Form eines irregulären Knäuels vor (random coil).

In Tierversuchen konnte sowohl bei der Parent-Gelatine und besonders beim Tropokollagen eine Autoimmunisierung beobachtet werden. Man hat diese in vitro benötigten Versuchsanordnungen - Ansäuerung, Erwärmung, Zusatz von Proteasen - auf in vivo vorhandene mögliche pathophysiologische Bedingungen übertragen, die beispielsweise in Entzündungsbereichen vorliegen: Ansäuerung, Temperatur-

steigerung, Enzymaktivierung bei Leukozytenzerfall oder durch Bakterien.

Unter derartigen pathophysiologischen Bedingungen müßte daher in Entzündungsbereichen, die auf verschiedenartigste Weise entstehen, lösliches oder begrenzt denaturiertes Kollagen (Parent-Gelatine) disponibel werden. Dieses kann nun eine autoimmunisierende Rolle spielen.

Diesen immunologischen Ergebnissen scheinen histologische Befunde - wie fibrinoide Verquellung der Kollagenfasern, hoher Anteil an unreifen, dünnen Fibrillen, Fragmentierung, strickleiterartige Veränderungen der kollagenen Struktur - zu entsprechen. Die mögliche pathogene Auswirkung der Kollagen-Autoantikörper erscheint an der Fibrillenoberfläche durch Antikörper-Beladung derart, daß diese durch proteolytische und zytotoxische Angriffe verändert wird und es zu einem Niederschlag eines Antigen-Antikörper-Komplexes an dieser Fibrillenoberfläche kommt.

Während Kollagen-Autoantikörper auf diesem Weg eine Schädigung der kollagenen Anteile des Bindegewebes herbeiführen, würde durch diese Schädigung gleichzeitig ein natives und/oder alteriertes Kollagenmaterial für eine Fortsetzung der Autoimmunisierung disponibel werden. Der Kreislauf der "self-perpetuation" wäre damit erklärbar (54).

Nach VORLÄNDER (56) stellt eine Autoaggressionskrankheit nur die Folge eines primär schädigenden Einflusses (meist eines Infektes) dar.

Die Chronizität des Krankheitsverlaufs dagegen spräche für eine Autonomie der Autoimmunreaktion, die das induzierte pathologische Geschehen durch autoimmunologische Reaktionen weiter unterhält.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. MATERIAL

Bei 44 Sklerodermiepatienten, die in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München ambulant und stationär behandelt wurden, erfolgte im Blutserum die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und des Komplementbestandteils β_{1A} .

Weiterhin wurde die Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Gesamteiweißgehalt des Serums und die einzelnen Serumproteine mittels Papierelektrophorese untersucht.

Von diesen 44 Patienten waren 11 an zirkumskripter Sklerodermie und 31 Patienten an systemischer progressiver Sklerodermie erkrankt. Bei 2 Patienten fand sich eine Sklerhypofaszie.

a) Geschlecht und Altersverteilung (Tab.1)

Die Erkrankung der 44 Patienten an zirkumskripter und systemischer Sklerodermie betraf fast ausschließlich Frauen, und zwar 36 weibliche Patienten gegenüber 8 männlichen Patienten.

Das Verteilungsverhältnis lag bei 4,5 : 1.

Unter den 11 an der zirkumskripten Form Erkrankten waren 7 weiblichen Geschlechts.

Das Verteilungsverhältnis lag bei rund 3 : 1.

Unter den 31 an der systemischen progressiven Form Erkrankten waren 28 weiblichen Geschlechts.

Das Verteilungsverhältnis lag bei 9,3 : 1.

Diese eindeutige Bevorzugung des weiblichen Geschlechts kann bei der systemischen progressiven Sklerodermie als signifikant bezeichnet werden.

Die Altersverteilung zeigt eine charakteristische Tendenz mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr; bei den weiblichen Patienten mit systemischer progressiver Sklerodermie konnte dies noch klarer herausgestellt werden (Tab. 2).

Allgemein zeigte die Erkrankungshäufigkeit einen wellenförmigen Anstieg im Abstand von ca. 10 Jahren, d.h. um das 20., 30., 40., 50. und 60. Lebensjahr mit drei besonderen Häufigkeitsgipfeln, und zwar Anfang 30 und zwischen dem 45. und 52. Lebensjahr.

Das Erkrankungsalter aller Sklerodermiefälle lag im Mittel:

bei den Frauen	bei	43,9 Jahren,
bei den Männern	bei	43,8 Jahren.

Das Erkrankungsalter der weiblichen Patienten mit systemischer progressiver Sklerodermie lag im Mittel:

bei 41,4 Jahren.

Schwere und Verlauf der systemischen Form korrelierten deutlich mit dem Alter der Patienten.

Je jünger die Patienten waren, desto stärker war die Organbeteiligung, desto progredienter der Verlauf und desto stärker auch die immunologischen Veränderungen.

TABELLE 1

Verteilung von Alter und Geschlecht bei der zirkumskripten und der systemischen progressiven Sklerodermie.

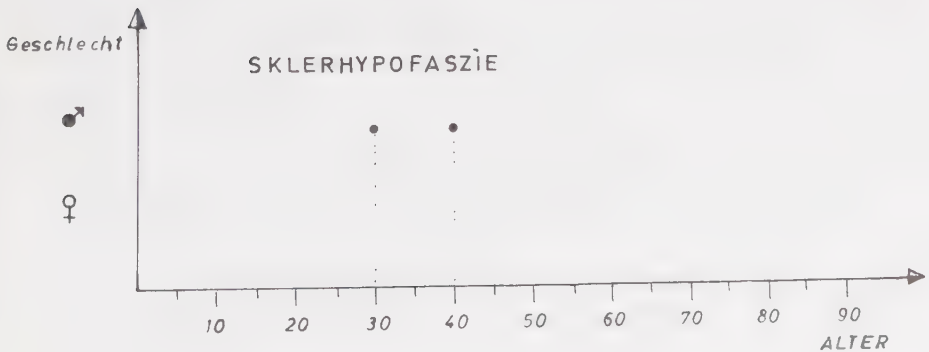
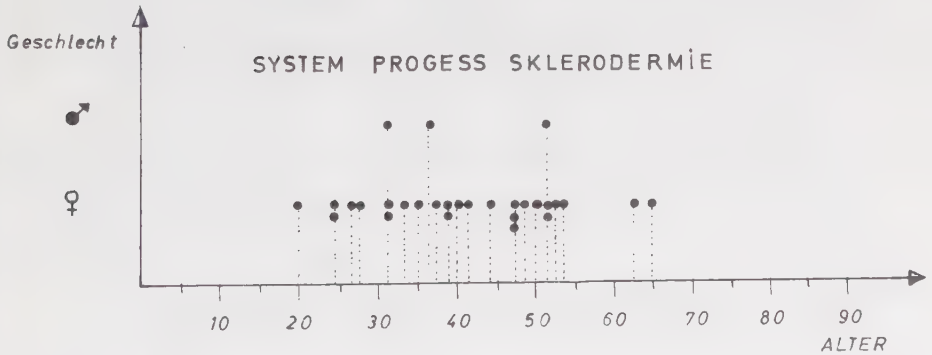
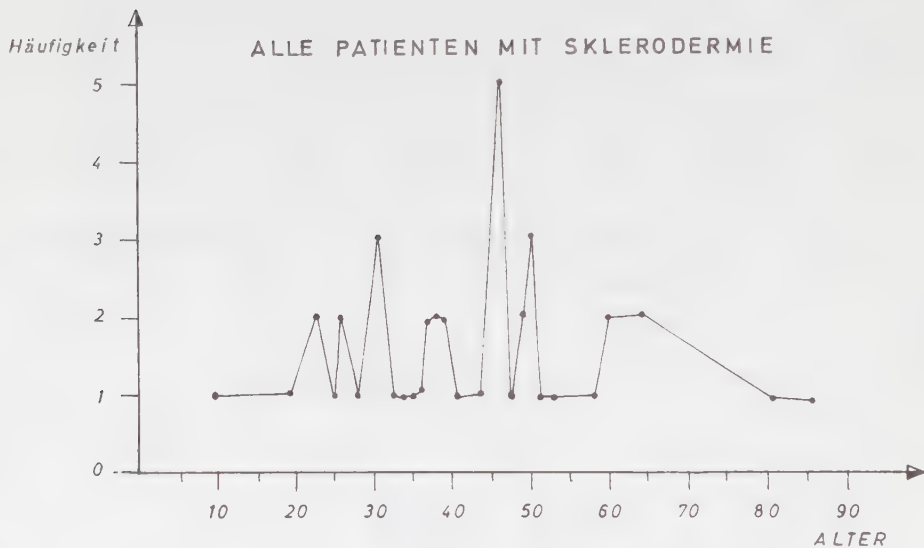


TABELLE 2

Häufigkeitsverteilung aller Sklerodermiefälle
bezogen auf das Alter der Patienten.



b) Klinisch beobachtete Erscheinungsformen der Sklerodermie bei den 44 untersuchten Patienten

a) bei der zirkumskripten Sklerodermie (Tab. 3)

(11 Patienten: ♀ : ♂ = 8 : 3)

Bei diesen Patienten zeigten sich die typischen pathologischen Erscheinungen als anfänglich subakutes Erythem mit konsekutiver zentraler Abblassung und Sklerosierung. Aus diesem Sklerodermieherd entwickelte sich dann eine alabasterfarbene, wachsartig glänzende, harte Platte mit einem lilac ring. Als typische Lokalisationen zeigten sich am meisten der Befall am Stamm, besonders der Thoraxregion, an den Akren, teilweise an den gelenknahen Hautbezirken der Extremitäten, so daß Bewegungseinschränkungen eintraten und zu degenerativen Gelenkveränderungen Anlaß gaben. Auch war der behaarte Kopf öfters befallen; dies führte häufig zur sklerodermatischen Alopezie.

Teilweise waren die Veränderungen an den Akren von Akrozyanose und Raynaud-artigen Durchblutungsstörungen begleitet. Öfters wurden auch Teleangiektasien, besonders an den Wangen und den unteren Extremitäten beobachtet.

Die Ausdehnung und der Befall waren recht unterschiedlich. Ausgehend von einzelnen Herden (meist am Stamm), waren diese sehr häufig disseminiert verteilt mit besonderer Bevorzugung von Stamm, oberen und unteren Extremitäten, Hals- und Kieferwinkelbereich und behaartem Kopf.

Vereinzelt wurden bei den Patienten Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, euthyreote Struma, Leberzirrhose, Anämie, Porphyrrie,

Akrodermatitis Herxheimer, Hypertonie, Postinfarktsyndrom, Pulmonalfibrose und Myopathien beobachtet.

Auffällig war, daß Patienten mit den genannten Begleiterkrankungen auch eine mehr oder weniger starke Progredienz der Sklerodermieherde aufwiesen. Bei den Patienten ohne irgendeine interne Erkrankung dagegen war der Verlauf in der Beobachtungszeit eher stationär mit Rückbildungstendenz (Tab. 3).

TABELLE 3

Verteilungsmuster und Lokalisationen der Sklerodermieherde und Veränderungen an inneren Organen der untersuchten Patienten bei der zirkumskripten Sklerodermie.

(Tab.-Abkürzungen s. S. 36, Tab. 4)

PAT. NR	VERTEILUNG	LOKALISATION	INNERE VERÄNDERUNGEN	VERLAUF
1) M. Schm.	diss.	gelenknähe Hautbezirke bes. Schulter, Ellenbogen, Kniegelenke, re. Unterarm	H, Diabetes mellitus	stat.
2) O. H.	diss.	Stamm	Ø	stat.
3) L. B.	umschr.	behaarter Kopf, Thorax	Ø	stat.
4) F. H.	umschr.	untere Bauchhaut, re. Thoraxseite bis Rippenbogen	P, periphere Durch- blutungsstörungen	langsam progr.
5) M. S.	umschr.	li. Handrücken, li. Ober- u. Unterarm, Oberschen- kel, Gesäß	Akrodermatitis Herxheimer	stat.
6) V. E.	diss.	li. Arm, re. Thoraxseite re. Bein, li. Fußrücken	Anämie	stat.
7) J. R.	umschr.	oberer Thorax, Capilli- tiumrand, Kieferwinkel, Retroaurikulärbereich	Ös, Akrozyanose, Por- phyria cut. tarda, Leber- zirrhose	langsam progr.
8) A. B.	diss.	Stamm, Extremitäten	Postinfarktsyndrom Myocardfibrose	langsam progr.
9) D. S.	diss.	prox. Extremitäten Stamm	Ø	stat.
10) E. A.	diss.	Stamm	A, Ös, Gastropflose Hiatushernie, Arteriosklerose	langsam progr.
11) M. S.	diss.	Extremitäten Stamm	Neuromyopathie, euthyreote Struma	langsam progr.

β) bei der systemischen progressiven Sklerodermie

(31 Patienten: ♀ : ♂ = 28 : 3)

Bei diesen Patienten traten die typischen Erscheinungen an den Akren (Hände, Füße, Gesicht) mit anfangs teigig-ödematöser Schwellung und Raynaud-Symptomatik bis hin zu Gefäßverschlüssen auf. Dann erfolgte der Übergang in die sklerodermatische Atrophie mit Sklerodaktylie und degenerativen arthrotischen Veränderungen, teilweise mit Kalkeinlagerungen oder Entkalkungen der Knochen, bis hin zu gangränösen Veränderungen und Mutilationen. Des weiteren bestanden öfters rezidivierende Thrombophlebitiden und ausgedehnte Ulcera crurum. Auch am Stamm fanden sich häufig sklerodermatische Herde. Im Gesicht zeigten sich bei den meisten die typischen Veränderungen in Form von Amimie, Mikrostomie, verkürztem Zungenbändchen. Als weitere Symptome traten als Zeichen einer inneren Beteiligung Dysphagie und Succurrhoe auf. Am Gastrointestinaltrakt fanden sich zu 80 % die typischen sklerodermatischen Veränderungen. Besonders betroffen waren der Oesophagus mit ausgeprägter Wandstarre, Stenosierungen im unteren Drittel und Dilatation des mittleren Oesophagusabschnittes. Am Magen fand sich sehr häufig ein verändertes Schleimhautrelief, Hypomotilität der Peristaltik, Anazidität, Ulcera ventriculi und sogar Magenblutungen. Im oberen Dünndarmbereich fand man zum Teil dieselben Veränderungen, einmal bis hin zum Ileus. Als weitere Befunde tauchten vereinzelt Hiatushernien und allgemeine Enteroptosen auf.

Sehr häufig fand man auch als erste klinische Zeichen Dyspnoe, rezidivierende Bronchitiden und Pneumonien, aber auch Lungenemphysem und Lungenstauungen bedingt durch eine Pulmonalfibrose mit sekundärem Cor pulmonale. Man fand auch öfters eine digitalisrefraktäre Herzinsuffizienz als Zeichen für eine sklerodermatische Myopathie.

Diese waren verbunden mit Rhythmusstörungen, Myodegeneratio cordis, Pericarditis und Herzdilatation. Auch traten als Folge dieser Herzinsuffizienz einige Male stauungsbedingte Hepatomegalien auf; diese mündeten dann vereinzelt in eine Leberzirrhose oder gaben Anlaß zu rezidivierenden Cholezystitiden und Cholelithiasis.

Reizblase, rezidivierende Harnwegsinfekte, Pyelitis, Protein-, Leukozyt-, Erythrozyt- und Zylindrurie, maligner Hypertonus zeigten die renale Beteiligung durch Fibrosierung des Nierenparenchyms bei einigen Patienten an.

Häufig bildete sich eine Anämie - vereinzelt durch atrophisches Knochenmark - aus. Ebenso häufig wurden Fieberschübe, die teilweise durch die interkurrenten Infekte ausgelöst wurden, beobachtet.

Vereinzelt wurde eine Kataraktbildung und eine sklerodermatisch bedingte Innen- und Mittelohrschwerhörigkeit festgestellt. Ebenso wurde auch eine allgemeine Myopathie durch histologische Untersuchung und durchgeführtes Myogramm bestätigt.

Die Patienten wurden oft mehrfach stationär zur weiteren Beobachtung und zur weiteren Durchführung therapeutischer Maßnahmen, insbesondere wenn ein erneuter Schub aufgetreten war, aufgenommen.

Während des beobachteten Zeitraums kamen 3 Patientinnen ad exitum:

Die erste Patientin verstarb mit 63 Jahren bei einer Erkrankungsdauer von 22 Jahren.

Die zweite Patientin verstarb mit 31 Jahren bei einer Erkrankungsdauer von 7 Jahren.

Die dritte Patientin verstarb mit 57 Jahren bei einer Erkrankungsdauer von ebenfalls 7 Jahren.

Alle drei Patientinnen verstarben an interkurrenten Infekten, und zwar an einer Bronchopneumonie und daraus resultierendem Herzversagen.

Auch bei der systemischen progressiven Sklerodermie waren vereinzelt andere Begleiterkrankungen feststellbar.

Zusätzlich traten mit auf: Lichen myxödematosus, Erysipel, lupoide Leberzirrhose nach Hepatitis, Lues latens seropositiva, Skleroedema adutorum Buschke, Zustand nach Mammaamputation und Radiatio wegen Mammakarzinom (Tab. 4).

TABELLE 4

Verteilungsmuster und Lokalisationen der Sklerodermieherde und Veränderungen an inneren Organen der untersuchten Patienten bei der systemischen progressiven Sklerodermie.

PAT NR	VERTEIL- UNG	LOKALISATION	INNERE VERÄNDERUNGEN	VER- LAUF
1) H.N.	diss	Hände, Füße, Unterarme, Gesicht	H	progr
2) K.B.	diss.	Hände, Unterarme, Gesicht	P, H, Lichen myxoedematosus	progr
3) H.E.	diss.	Stamm, Extremitäten	Ø	progr
4) H.L.	diss.	Gesicht, Unterarme, Unterschenkel	Myopathie	progr
5) A.G.	diss	Gesicht, Hände, Unterschenkel	P, H, Hypertonie, arterielle Durchblutungsstörungen, Hepatomegalie	progr
6) B.E.	diss	Gesicht, Hände, Unter- arme, Füße, Unterschenkel	Ma, P, B, H	progr.
7) H.P.	diss	Gesicht, Unterarme, Hände, Füße, Unter- schenkel	P, H, art. Durchblutungs- störungen, Hypertonie, Glaukom, Katarakt, Innen- ohrschaden, Amputation, re Oberschenkel, Magenblutung, Ileus, Bronchopneumonie	†

Ös = sklerodermatische Veränderungen am Ösophagus
 Ma = sklerodermatische Veränderungen am Magen
 P = Pulmonalsklerose B = rezidivierende Bronchitiden
 H = Herzinsuffizienz A = Anämie
 N = sklerodermatische Veränderungen der Nieren, Reizblase,
 rezidivierende Harnwegsinfekte
 Ø = keine inneren Veränderungen
 † = verstorben
 diss. = disseminiert umshr. = umschrieben
 stat. = stationär progr. = progredient

TABELLE 4 - Fortsetzung

PAT NR	VERTEILUNG	LOKALISATION	INNERE VERÄNDERUNGEN	VERLAUF
8.) M.J.	diss.	Gesicht, Extremitäten Stamm	Ös, Ma, B, H, N, sklerodermat. Innenohrschädigung Bronchopneumonie	+
9.) A.S.	diss.	Gesicht, Extremitäten Stamm	Ös, P, H, Myopathie	langsam progr.
10.) E.W.	diss.	Gesicht, Hände, Füße	Ös, Ma	langsam progr.
11.) M.N.	diss.	Gesicht, Hände, Füße	Ös, Ma, P, N, Myositis, Tonsillitis	progr.
12.) L.E.	diss.	Gesicht, Hände, Füße, Stamm	rezidiv. Pneumonien nach Lungenembolie, lupoide Hepatitis, Leberzirrhose, rezidiv. Cholecystitiden, Cholelithiasis, Erysipel, Hypertonie	stat.
13.) A.F.	diss.	Gesicht, Hände, Füße	Ma, A	langsam progr.
14.) F.B.	diss.	Gesicht, Hände, Füße, Stamm	Ös, H, A, Hypertonie, Lues latens seropositiva, Skler- oedema adult. Buschke	langsam progr.
15.) F.L.	diss.	Gesicht, Extremitäten Stamm	Ös, H	progr.
16.) A.K.	diss.	Gesicht, Hände	Ös, Ma, P, B, H	langsam progr.
17.) M.D.	diss.	Hände, Füße	Ös, Ma, P, H Hiatushernie	langsam progr.
18.) J.F.	diss.	Gesicht, Extremitäten	Ös, Ma, P Hypertonie, Katarakt	progr.
19.) F.F.	diss.	Gesicht, Extremitäten	Ma, P, B, H, Pericarditis, Duodenitis, Enteritis, Hepatomegalie, rezidiv Thrombophlebitiden, Osteoporose, Myopathie, Keratitis	progr.
20.) A.R.	diss.	Gesicht, Extremitäten	Ös, P	progr.

TABELLE 4 - Fortsetzung

PAT. NR.	VERTEILUNG	LOKALISATION	INNERE VERÄNDERUNGEN	VERLAUF
21.) H.D.	diss.	Gesicht, Extremitäten	H,A, Osteoporose, Hepatitis chron., Leberzirrhose, Splenomegalie	progr
22.) R.D.	diss.	Gesicht, Extremitäten Stamm	Ma, Polyarthritits	langsam progr
23.) E.P.	umschrieb.	Hände	P, H	stat.
24.) J.R.	diss.	Gesicht, Extremitäten Stamm	Ös, Myopathie, rezidiv. Arthritiden, Arthrosen, Kraurosis vulvae, Zust. n. Uterusexstirpation	progr
25.) H.K.	diss.	Gesicht, Extremitäten	Ös, P, H, Myopathie, Osteoporose	progr
26.) S.F.	diss.	Gesicht, Hände, Füße	Ös, H, Hypertonie, Hepatomegalie, Struma	progr.
27.) P.S.	diss.	Gesicht, Extremitäten Stamm	Ös, Ma, B, P, H, Duo dentis, Myopathie, Bronchopneumonie	+
28.) L.T.	diss.	Stamm, Füße, Gesicht Hände	P, B, H, Hypertonie, Myositis	progr.
29.) G.R.	diss.	Gesicht, Hände	arterielle Durchblutungsstörungen, chron. Konjunktivitis	progr
30.) A.Kr.	diss.	Gesicht, Hals, Hände, Unterarme	Hypertonie	langsam progr
31.) J.K.	diss.	Gesicht, obere Extremitäten	Ös, Ma	langsam progr

- γ) bei der Sklerhypofaszie
(2 ♀ Patienten)

Beide Patienten mit Sklerhypofaszie zeigten gleichzeitig auch Systemmanifestationen der Sklerodermie an inneren Organen. Bei beiden Patienten waren auch ein disseminierter Hautbefall und eine deutliche Progredienz zu beobachten.

Beim ersten Patienten waren die Herde disseminiert und betrafen besonders die Akren (Hände, Füße, Gesicht) und den Thorax mit der Schulterregion; an den Akren fielen besonders Venektasien auf. An innerer Beteiligung zeigte sich eine Lungenfibrose mit Pleurakuppenschwielen und beginnende Wandveränderungen am Ösophagus. Die Verlaufsbeobachtung gestaltete sich progredient.

Auch beim zweiten Patienten war der Befall ausgedehnt und betraf vor allem die gesamte untere linke Extremität; auch der Stamm war befallen. Neben einer beginnenden Lungenfibrose konnte bei ihm eine Myopathie, die besonders die Suralmuskulatur betraf, nachgewiesen werden. Auch hier gestaltete sich der Verlauf langsam progredient (Tab. 5).

TABELLE 5

Verteilungsmuster und Lokalisationen der Sklerodermieherde
und Veränderungen an inneren Organen der untersuchten
Patienten bei der Sklerhypofaszie.

PAT. NR.	VERTEILUNG	LOKALISATION	INNERE VERÄNDERUNGEN	VERLAUF
1) O.Z.	disseminiert	Gesicht, Hände, Füße, Schulterregion	ÖS, P	progredient
2) E.F.	disseminiert	untere li. Extremität	P, Myopathie chron. Tonsillitis	langsam progredient

Ös = sklerodermatische Veränderungen am Ösophagus

P = Pulmonalsklerose

2. METHODE

Bei den 44 Patienten wurde das zu untersuchende Blut durch Punktion der Kubitalvene gewonnen. Durch Zentrifugation wurde das Serum als Überstand abgenommen. Dieses wurde entweder am gleichen Tag oder nach Aufbewahrung (tiefgefroren bei -20°C) zur Untersuchung verwendet (39, 42).

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und des Komplementanteils erfolgte nach der Methode der einfachen radialen Immundiffusion von MANCINI (37) in der Modifikation von AUGENER (1). Sie wurde auf Grund ihrer technisch einfachen Durchführbarkeit, ihrer guten Reproduzierbarkeit und ihrer standardisierten Methodik gewählt.

Dabei wurden Partigen-Agardiffusions-Platten der Behringwerke verwandt. Als Testserum diente ein Standard-Humanserum, dessen Gehalt an Immunglobulinen und Komplementanteil bekannt war.

P r i n z i p

Die einfache radiale Immundiffusion nach MANCINI in der Modifikation nach AUGENER stellt eine immunologische Agar-Präzipitationsmethode dar. Sie gibt eine rein quantitative Aussage über die zu bestimmenden Parameter - hier die Immunglobuline IgG, IgA, IgM und der Komplementbestandteil β_{1A} - in absoluten Mengenangaben wieder.

Im Prinzip handelt es sich hier um gelöste Antigen-Moleküle, die radial von einem zylinderförmigen Startloch in eine gleichmäßig dicke, das homologe Antiserum enthaltende Agargelschicht diffundieren. Dabei bildet sich ein Präzipitationszylinder aus. Die kreisförmige Grundfläche dieses Zylinders ist nach beendeter Diffusion

direkt proportional der Menge des Antigens. Dabei muß natürlich die Antiserumkonzentration im Reaktionsgel vorgegeben sein (3).

B e r e c h n u n g

Die Berechnung der Werte geschieht durch Bezugnahme der Kreisfläche πr^2 (Präzipitatkreis) zur Antigenmenge, indem man diese Funktion in einem Koordinatensystem aufträgt. Daraus resultiert eine geradlinige Beziehung. Durch geeignete Standardisierungsmaßnahmen lassen sich mit Hilfe von Proteinpräparaten mit bekanntem Gehalt hinsichtlich der darin enthaltenen Proteinmengen (Kontrollseren) Eichkurven aufstellen, die reproduzierbare Werte liefern.

Hierbei können die einzelnen Mengen der Immunglobuline bzw. des Komplementanteils als Absolutwerte in mg Protein/100 ml Serum abgelesen werden. Noch einfacher geschieht dies mit Hilfe einer entsprechenden Meßschablone, mit der man den Durchmesser des Präzipitatringes bestimmt (3).

F e h l e r q u e l l e n

Auch bei dieser Methode zur quantitativen Bestimmung von Immunglobulinen und Komplement muß man gewisse mögliche Fehlerquellen - wie bei allen Präzipitationsmethoden - berücksichtigen und bei der Beurteilung der Ergebnisse in Rechnung stellen.

Für eine richtige Aussagekraft eines bestimmten Wertes ist das Antigen-Antikörper-Verhältnis von großer Bedeutung. Wenn von vorneherein bereits ein Antigen-Überschuß vorhanden ist, tritt bei der Untersuchung eine Auflösung der bereits gebildeten Präzipitate ein. Es erfolgt dadurch eine weitere Diffusion, so daß aus den bereits hohen Werten des Präzipitatringes noch höhere resultieren; d.h. falsche positive Aussage.

Bei dem Immunglobulin IgA wurden Moleküle verschiedener Größenordnung gefunden, wie dies durch unterschiedliche Sedimentationskonstanten festgestellt werden konnte. Durch die einseitige Vermehrung einer bestimmten Molekülgröße, z. B. von solchen mit hoher Sedimentationskonstante, kann durch die langsamere Diffusionsgeschwindigkeit der größeren Moleküle ein falsch niedriges Ergebnis resultieren (3, 38, 39).

B e z u g s w e r t e

Durch verschiedene Untersuchungsreihen konnten folgende Werte als Normalwerte der Immunglobuline und des Komplementbestandes bei Gesunden angesehen werden:

<u>Normalwerte:</u>		<u>Mittelwerte:</u>
IgG	1000 - 1600 mg %	1300 mg %
IgA	170 - 230 mg %	190 mg %
IgM	190 - 250 mg %	230 mg %
β_{1A}	90 - 110 mg %	100 mg %

Dabei ließen sich nur die Bestimmungen gleicher Methodik verwenden. Die mit anderen Untersuchungsverfahren bestimmten Normalwerte ergaben andere Mittelwerte bzw. andere Streubreiten, die zum Teil erheblich von den oben beschriebenen Werten abwichen (39, 40).

3. ERGEBNISSE

Aus den Ergebnissen der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline und der Komplementaktivität durch die einfache radiale Immundiffusion nach MANCINI (37) in der Modifikation von AUGENER (1) konnte festgestellt werden, daß die Werte der untersuchten Parameter ein vom Normalbereich abweichendes quantitatives Verhalten zeigten.

Das Immunmuster stellte sich sowohl bei der zirkumskripten Sklerodermie und besonders bei der systemischen progressiven Sklerodermie verändert dar.

Die erzielten Ergebnisse wurden bei den einzelnen Patienten mit den Normalwerten verglichen. Für die gebildeten drei Kollektive (zirkumskripte Sklerodermie, systemische progressive Sklerodermie und Sklerhypo-faszie) wurden auch die Mittelwerte errechnet und schließlich die Streuung der Ergebnisse innerhalb eines Kollektivs erfaßt.

a) Einzelergebnisse

Die gefundene Menge von IgG, IgA und IgM sowie von β_{1A} ist in den Tabellen 6, 7 und 8 einzeln aufgeführt.

Daraus ist zu entnehmen, daß sowohl bei der zirkumskripten als auch bei der systemischen progressiven Sklerodermie eindeutig erhöhte Werte von IgG und IgA festgestellt wurden.

Bei der zirkumskripten Form war IgG bei den meisten Bestimmungen erhöht. Es wurden Abweichungen bis zu 2375 mg % (bei einem Normbereich von 1000 - 1600 mg %) gefunden. Für IgA, dessen Normbereich zwischen 170 und 230 mg % liegt, ergaben sich noch größere Veränderungen; der Spitzenwert lag bei 470 mg % und war damit über das zweifache der Norm erhöht. Die Bestimmungen

von IgM zeigten hier ein sehr unterschiedliches Bild. Die Einzelwerte bewegten sich zwischen 110 mg % und 706 mg % bei einer normalen Schwankungsbreite von 190 - 250 mg %. Im Gesamtergebnis zeigte sich aber eher eine vom Normalwert abweichend erniedrigte Tendenz.

Bei dem Komplementanteil β_{1A} lagen die meisten Einzelergebnisse über der oberen Normgrenze (Normalbreite 90 - 110 mg %); der höchste Wert betrug hier 154 mg %.

Eine noch stärkere Erhöhung von IgG ergab sich bei der systemischen progressiven Form. Hier wurden Höchstwerte von 5950 mg % bestimmt, was dem knapp vierfachen der Norm entspricht. Ebenso ergaben sich, ähnlich wie bei der zirkumskripten Form, jedoch noch überhöhtere Werte für IgA. Die meisten waren um das zweifache nach oben verändert. Die höchste Bestimmung lag bei 950 mg %; das entspricht dem fünffachen der Norm. Für IgM ergaben sich ähnliche Verhältnisse wie bei der zirkumskripten Sklerodermie. Die Einzelwerte bewegten sich zwischen 58 mg % und 754 mg %. Im Gesamtbild zeigte sich eine von der Norm eher erniedrigte Tendenz.

Bei β_{1A} lagen die meisten Einzelwerte etwas über der Norm, der höchste betrug 174 mg %, der niedrigste lag bei 46 mg %.

Bei der Sklerhypo-faszie zeigten beide Einzelergebnisse für IgG ein normales Verhalten. Für IgA ergab sich ein erniedrigter Wert von 155 mg % und ein erhöhter Wert von 260 mg %. Eine stärkere Erhöhung konnte bei IgM auf 356 mg % verzeichnet werden, der andere Wert lag im Normbereich.

Bei β_{1A} zeigt sich ebenfalls ein leicht erhöhter Wert von 118 mg % und ein leicht erniedrigter Wert von 86 mg %; ein indifferentes Bild.

TABELLE 6

Einzelergebnisse der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und des Komplementbestandteils β_{1A} mittels der einfachen radialen Immundiffusion nach MANCINI bei der zirkumskripten Sklerodermie.

IMMUNGLOBULINE KOMPLEMENTANTEIL		J _g G	J _g A	J _g M	β_{1A}
NORMALWERTE in mg %		1300 (1000 - 1600)	190 (170 - 230)	230 (190 - 250)	100 (90 - 110)
PATIENTEN :					
1.) M. Schm.	♀	1300	120	140	140
2.) O. H.	♂	950	270	226	128
3.) L. B.	♂	2225	395	194	136
4.) F. H.	♀	1425	120	270	104
5.) M. S.	♀	1900	190	706	128
6.) V. E.	♀	2200	325	314	94
7.) J. R.	♂	1550	470	240	120
8.) A. B.	♀	1025	190	110	152
9.) D. S.	♀	1925	380	190	142
10.) E. A.	♀	2375	435	120	154
11.) M. ST.	♀	2125	400	178	112

TABELLE 7

Einzelergebnisse der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und des Komplementbestandteils β_{1A} mittels der einfachen radialen Immundiffusion nach MANCINI

bei der systemischen progressiven Sklerodermie.

IMMUNGLOBULINE KOMPLEMENTANTEIL		J _g G	J _g A	J _g M	β_{1A}
NORMALWERTE in mg %		1300 (1000 - 1600)	190 (170 - 230)	230 (190 - 250)	100 (90 - 110)
PATIENTEN :					
1.) H. N.	♀	1300	180	140	72
		1250	245	150	106
2.) K. B.	♀	1175	265	226	80
		1300	260	226	92
		1825	270	224	78
		1300	205	130	88
		1425	230	172	130
		1850	385	196	92
		2000	425	220	114
		1450	495	180	118
3.) H. E.	♂	1375	290	74	128

TABELLE 7 - Fortsetzung

IMMUNGLOBULINE KOMPLEMENTANTEIL		J _g G	J _g A	J _g M	β _{1A}
NORMALWERTE in mg %		1300 (1000-1600)	190 (170-230)	230 (190-250)	100 (90-110)
PATIENTEN :					
4.) H. L.	♀	1325	125	190	70
5.) A. G.	♀	1050	270	92	104
		2125	865	88	126
6.) B. E.	♀	1000	200	92	116
		900	125	58	152
7.) H. P.	♀	1300	330	190	108
		1700	270	116	138
8.) M. J.	♀	2475	205	370	154
		2525	265	334	166
9.) A. S.	♀	2375	750	138	116
10.) E. W.	♀	1000	370	250	116
11.) M. N.	♀	1350	275	754	112
12.) L. E.	♀	5950	405	150	54
13.) A. F.	♀	2125	445	86	56

TABELLE 7 - Fortsetzung

IMMUNGLOBULINE KOMPLEMENTANTEIL			J _g G	J _g A	J _g M	β _{1A}
NORMALWERTE in mg%			1300 (1000-1600)	190 (170-230)	230 (190-250)	100 (90-110)
PATIENTEN :			3000	950	168	116
14.)	F. B.	♀				
15.)	F. L.	♀	1625	160	134	144
16.)	A. K.	♀	3725	605	254	134
17.)	M. D.	♀	1400	190	156	88
18.)	J. F.	♀	2050	380	144	132
19.)	F. F.	♀	1575	420	234	106
20.)	A. R.	♀	3025	200	158	168
21.)	H. D.	♀	5200	500	532	46
22.)	R. D.	♂	1525	300	192	106
23.)	E. P.	♂	850	190	96	112
24.)	J. R.	♀	1425	205	86	80
25.)	H. K.	♀	2075	345	244	136
26.)	S. F.	♀	850	140	202	114
27.)	P. S.	♀	3325	445	180	174
28.)	L. T.	♀	3375	175	366	100
29.)	G. R.	♀	1100	235	272	92
30.)	A. Kr.	♀	2250	210	224	172
31.)	J. K.	♀	1175	295	234	138

TABELLE 8

Einzelergebnisse der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und des Komplementbestandteils β_{1A} mittels der einfachen radialen Immundiffusion nach MANCINI

bei der Sklerhypoplasie.

IMMUNGLOBULINE KOMPLEMENTANTEIL		J _g G	J _g A	J _g M	β_{1A}
Normalwerte in mg%		1300 (1000-1600)	190 (170-230)	230 (190-250)	100 (90-110)
PATIENTEN :					
1) O Z		1350	155	190	86
2.) E. F.		1050	260	356	118

b) Mittelwerte

a) Ergebnisse bei der zirkumskripten Sklerodermie:

Für 11 Patienten mit dieser Sklerodermieform wurden die Mittelwerte für die einzelnen Parameter errechnet und graphisch dargestellt (Tab. 9, 10, 11 und 12).

- IgG: Der Normalwert liegt bei 1300 mg % (Mittelwert). Der hier gefundene Mittelwert lag bei 1650 mg %. Wenn man für den Normalbereich die Werte 1000 - 1300 mg % in Betracht zieht, ergibt sich hier eine geringfügige Vermehrung dieser Immunglobuline.
- IgA: Der Normalwert (Mittelwert) liegt bei 190 mg %. Der gefundene Mittelwert lag bei 305 mg %. Selbst wenn man die Breite des Normalbereichs bis auf 230 mg % erweitert, zeigt sich hier eine signifikante Erhöhung von IgA.
- IgM: Der Normalwert liegt bei 230 mg % (Mittelwert) bei einer Schwankungsbreite von 190 - 250 mg %. Hier konnte an den untersuchten Werten ein eher erniedrigter Mittelwert von 212 mg % erbracht werden.
- β_{1A} : Der Normalwert (Mittelwert) liegt bei 100 mg %. Der Komplementbestandteil β_{1A} zeigte eine eindeutige Erhöhung auf 127 mg % als Mittelwert. Die Normalbreite schwankt hier zwischen 90 - 110 mg %.

β) Ergebnisse bei der systemischen progressiven Sklerodermie

Für 31 Patienten mit dieser Sklerodermieform wurden die Mittelwerte für die einzelnen Parameter errechnet und graphisch dargestellt (Tab. 9, 10, 11 und 12).

IgG: Der Normalwert liegt bei 1300 mg % (Mittelwert). Der festgestellte Mittelwert lag bei 1915 mg %. Dieser Befund spricht für eine auffällige Erhöhung von IgG.

IgA: Der Normalwert (Mittelwert) liegt bei 190 mg %. Auch hier zeigt sich eine auffällige Erhöhung auf einen Mittelwert von 320 mg %.

IgM: Der Normalwert liegt bei 230 mg % (Mittelwert). Wie bei der zirkumskripten Form findet sich auch hier ein eher etwas erniedrigter Mittelwert von annähernd gleicher Größenordnung, nämlich von 213 mg %.

β_{1A} : Der Normalwert (Mittelwert) liegt bei 100 mg %. Es errechnete sich ein geringergradig erhöhter Mittelwert als bei der zirkumskripten Form, nämlich von 112 mg %. Bei einem normalen Schwankungsbereich von 90 - 110 mg % zeigt sich hier nur eine leichte Veränderung im gefundenen Mittelwert.

7) Ergebnisse bei der Sklerhypofaszie

Für 2 Patienten mit dieser Sklerodermieform wurden die Mittelwerte für die einzelnen Parameter errechnet und graphisch dargestellt (Tab. 9, 10, 11 und 12).

IgG: Der Normalwert (Mittelwert) liegt bei 1300 mg %. Der errechnete Mittelwert lag hier bei 1200 mg %. Bei einer normalen Schwankungsbreite von 1000 - 1300 mg % ergibt sich hier keine auffällige Veränderung.

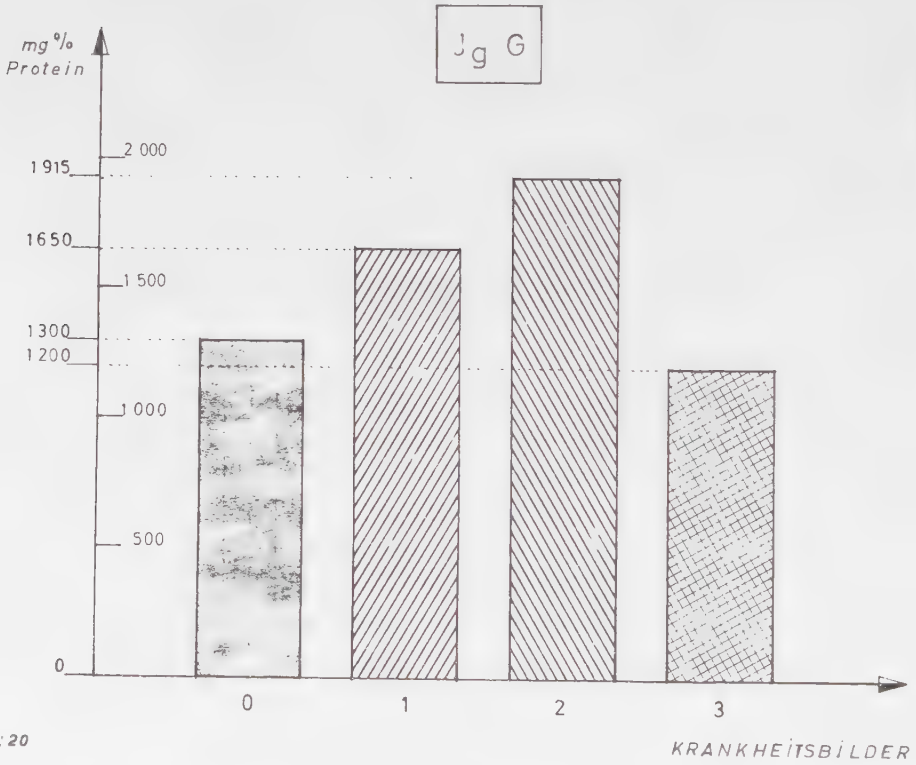
IgA: Der Normalwert (Mittelwert) liegt bei 190 mg %. Der hier gefundene Mittelwert lag bei 207 mg %. Bei einer Breite des Normalbereichs von 170 - 230 mg % kann dieser gefundene Wert nicht als auffällige Erhöhung beurteilt werden.

IgM: Der Normalwert (Mittelwert) liegt bei 230 mg %. Hier ergab sich ein Mittelwert von 273 mg %; damit konnte eine eindeutige Erhöhung von IgM verzeichnet werden.

β_{1A} : Der Normalwert (Mittelwert) liegt bei 100 mg %. Als Mittelwert zeigt sich bei dem Komplementbestandteil ein Ergebnis von 102 mg %. Hier zeigt sich keine Veränderung im gefundenen Mittelwert.

TABELLE 9

Normalwerte und die gefundenen Mittelwerte von IgG bei der zirkumskripten, der systemischen progressiven Sklerodermie und bei der Sklerhypofaszie.

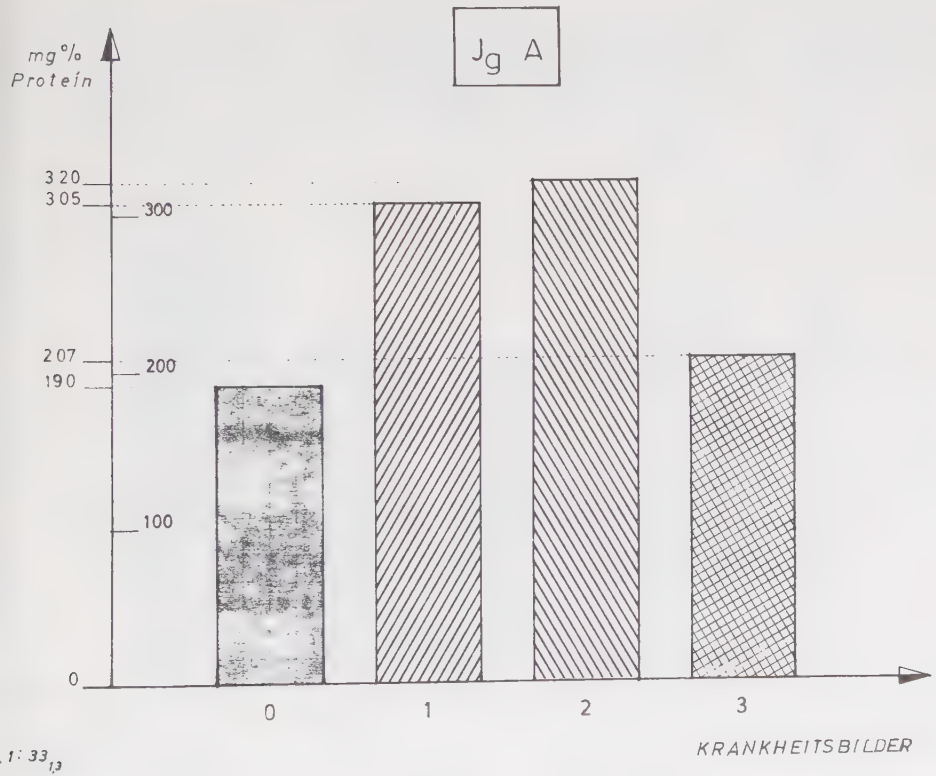


M. 1:20

- 0 = Hautgesunde
- 1 = zirkumskripte Sklerodermie
- 2 = systemische progressive Sklerodermie
- 3 = Sklerhypofaszie

TABELLE 10

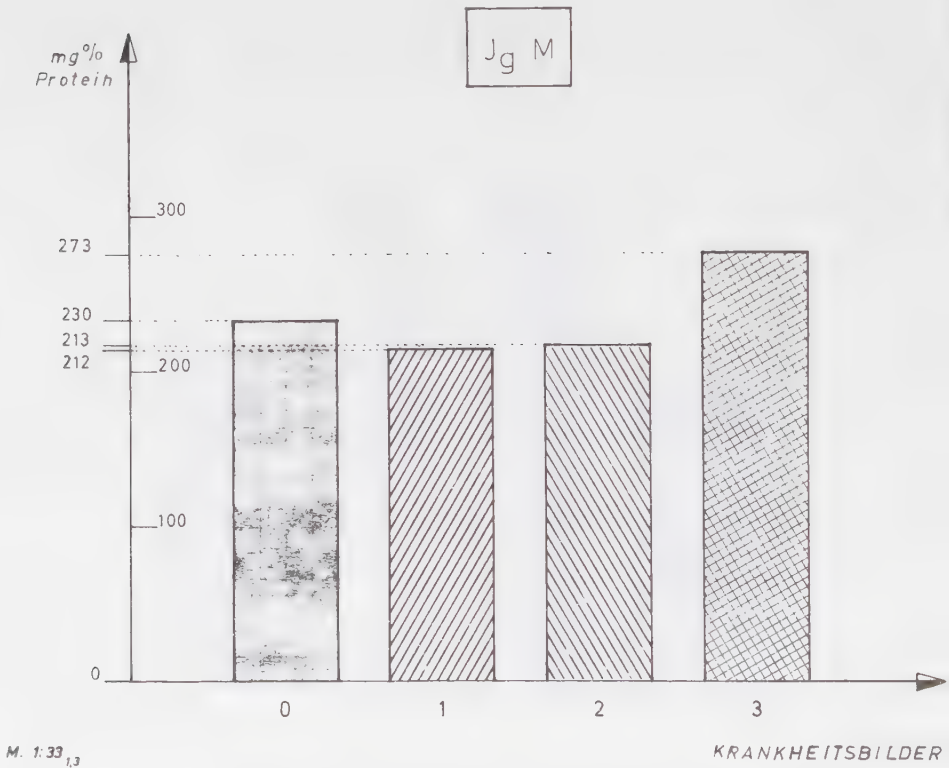
Normalwerte und die gefundenen Mittelwerte von IgA bei der zirkumskripten, der systemischen progressiven Sklerodermie und bei der Sklerhypofaszie.



- 0 = Hautgesunde
1 = zirkumskripte Sklerodermie
2 = systemische progressive Sklerodermie
3 = Sklerhypofaszie

TABELLE 11

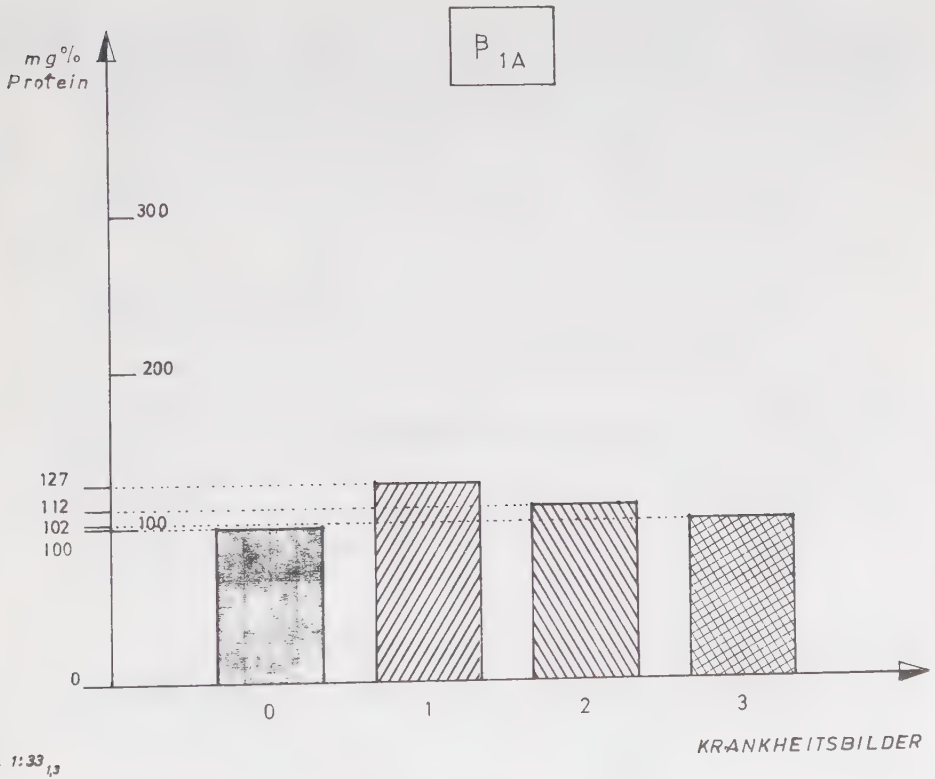
Normalwerte und die gefundenen Mittelwerte von IgM bei der zirkumskripten, der systemischen progressiven Sklerodermie und bei der Sklerhypofaszie.



- 0 = Hautgesunde
- 1 = zirkumskripte Sklerodermie
- 2 = systemische progressive Sklerodermie
- 3 = Sklerhypofaszie

TABELLE 12

Normalwerte und die gefundenen Mittelwerte von β_{1A} bei der zirkumskripten, der systemischen progressiven Sklerodermie und bei der Sklerhypofaszie.



- 0 = Hautgesunde
- 1 = zirkumskripte Sklerodermie
- 2 = systemische progressive Sklerodermie
- 3 = Sklerhypofaszie

- c) Streuung der Ergebnisse (Verteilungsmuster)
- d) In der graphischen Darstellung des Verteilungsmusters (Tab. 13) der Immunglobuline und des Komplementbestandteils bei allen untersuchten Sklerodermiepatienten kommt augenfällig das abweichende quantitative Verhalten der genannten Parameter zum Vorschein.

Am deutlichsten fällt dies bei dem Kurvenbild von IgA auf. Hier findet man die stärksten Abweichungen sowohl von der Häufigkeit her als auch von der Quantität der bestimmten Immunglobulinmengen her nach oben außerhalb der oberen Grenze des Normbereichs.

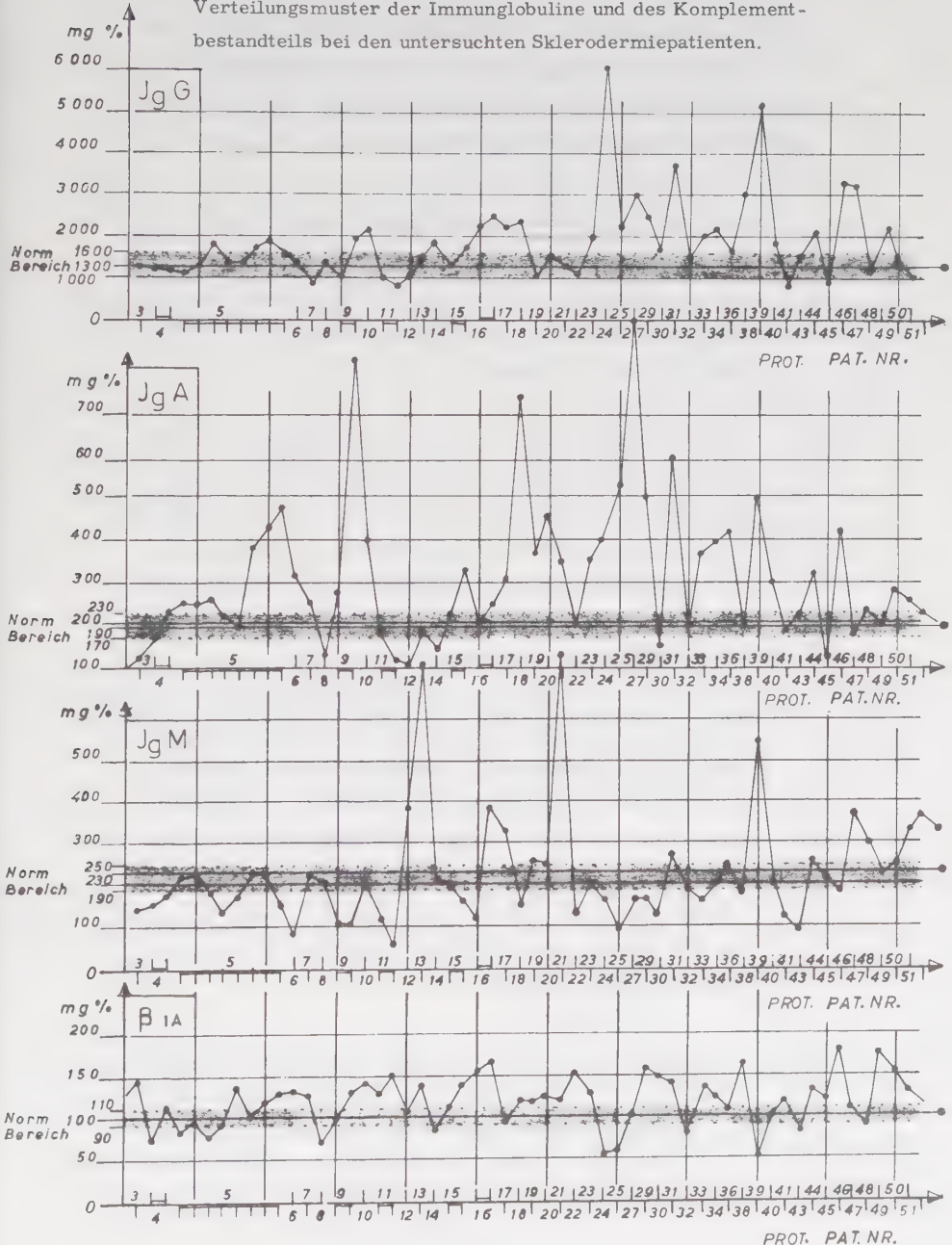
Das nach oben abweichende Verhalten ist bei IgG nicht so stark ausgeprägt wie bei IgA. Auch hier liegen die meisten Werte oberhalb des Normbereichs, jedoch quantitativ nicht so stark erhöht.

Bei dem Kurvenbild von IgM zeigen sich im Verteilungsmuster vereinzelt stark erhöhte Werte, jedoch liegen die Mehrzahl der bestimmten Immunglobuline eher unter der unteren Grenze des Normbereichs.

Die Bestimmungen von Komplementanteil β_{1A} zeigen in ihrer graphisch dargestellten Form ein relativ wenig auffälliges abweichendes Verhalten vom Normalbereich. Die Kurve pendelt in einem Bereich hin und her, der zwar etwas außerhalb der beiden Normgrenzen liegt, aber man findet hier keine abnorm erhöhten oder erniedrigten Werte. Die Tendenz der Kurvenlinie für die Werte von β_{1A} neigt sich einer leichten Erhöhung zu.

TABELLE 13

Verteilungsmuster der Immunglobuline und des Komplementbestandteils bei den untersuchten Sklerodermiepatienten.



- β) Ein differenzierteres Verteilungsmuster ergibt sich, wenn man die Kurvenbilder der Immunglobuline aller untersuchten Sklerodermiepatienten in die drei genannten Kollektive (zirkumskripte Sklerodermie, systemische progressive Sklerodermie und Sklerhypofaszie) aufteilt (Tab. 14, 15, 16 und 17).

IgG zeigt bei der zirkumskripten Sklerodermie und noch stärker bei der systemischen progressiven Sklerodermie eine signifikante Erhöhung. Es wurde kaum ein Wert unterhalb der unteren Normgrenze gefunden. Bei der Sklerhypofaszie bewegte sich IgG im Normbereich.

IgA zeigt die stärksten und häufigsten Erhöhungen sowohl bei der zirkumskripten als auch bei der systemischen progressiven Sklerodermie; auch hier ist die Abweichung von der Norm um ein Wesentliches stärker ausgeprägt als bei der systemischen progressiven Form. Bei der Sklerhypofaszie hat das Kurvenbild leicht ansteigende Tendenz über den Normbereich hinaus.

IgM zeigt fast spiegelbildlich die Veränderungen von IgA sowohl bei der zirkumskripten und noch stärker bei der systemischen progressiven Sklerodermie, und zwar mit deutlich erniedrigten Werten. Allerdings sind auch hier bei beiden Krankheitsformen vereinzelt hohe Werte graphisch dargestellt. Bei der Sklerhypofaszie dagegen zeigt das Kurvenbild eine stärkere ansteigende Tendenz über den Normbereich als bei IgA.

β_{1A} Hier ist die ansteigende Kurventendenz über den Normbereich hinaus bei der zirkumskripten Sklerodermie stärker ausgeprägt. Die Werte liegen alle im oder über dem Normbereich.

ß_{1A}

Im Gegensatz dazu zeigt die Graphik bei der systemischen progressiven Sklerodermie auch sehr viele Negativitäten. Das Kurvenbild hat einen etwas sinusförmigen Verlauf, jedoch verläuft es über die beiden Normgrenzen hinaus. Dabei weist der ansteigende Schenkel erhöhte Werte auf als der absteigende Schenkel der Kurve. Bei der Sklerhypofaszie zeigt das Kurvenbild eine leicht ansteigende Tendenz.

TABELLE 14

Verteilungsmuster von IgG bei der zirkumskripten Sklerodermie, der systemischen progressiven Sklerodermie und bei der Sklerhypofaszie.

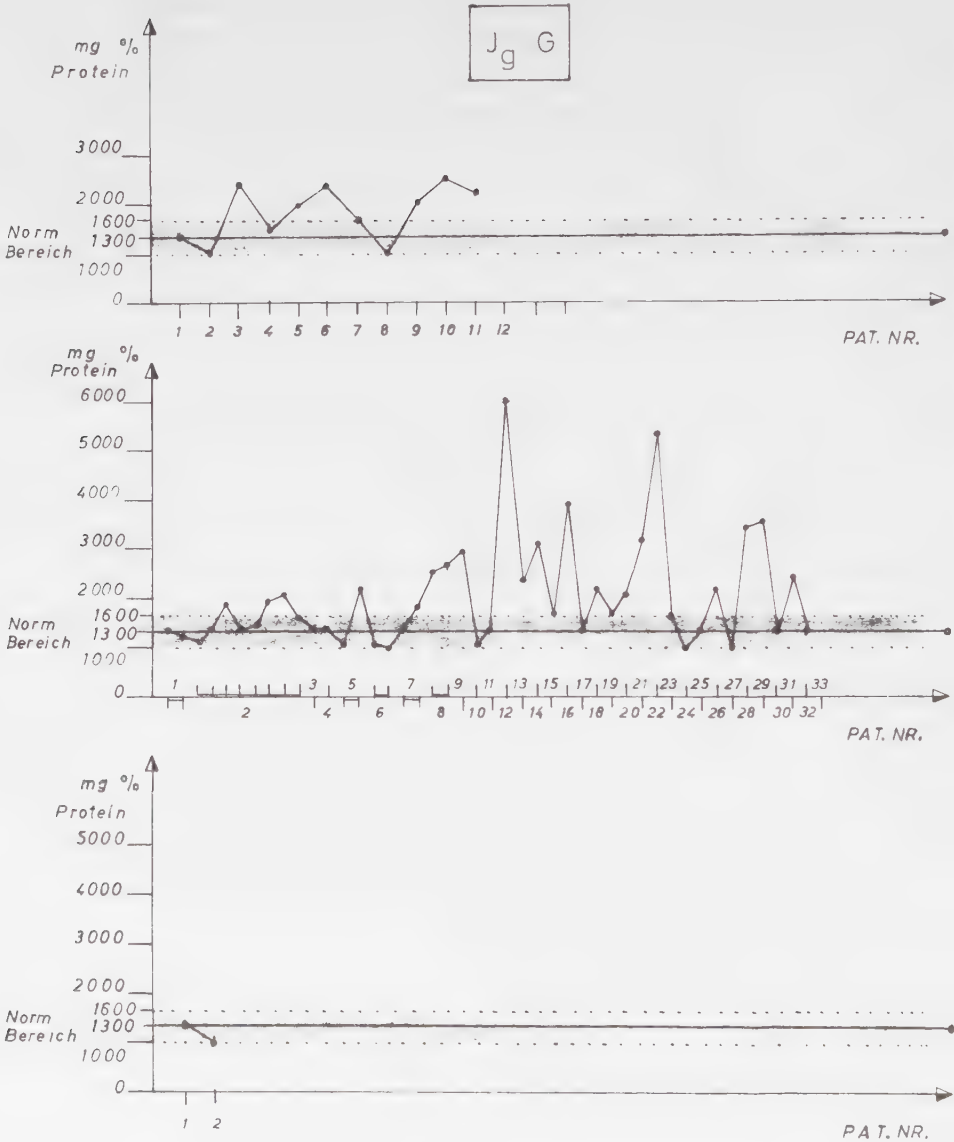


TABELLE 15

Verteilungsmuster von IgA bei der zirkumskripten Sklerodermie, der systemischen progressiven Sklerodermie und bei der Sklerhypofaszie.

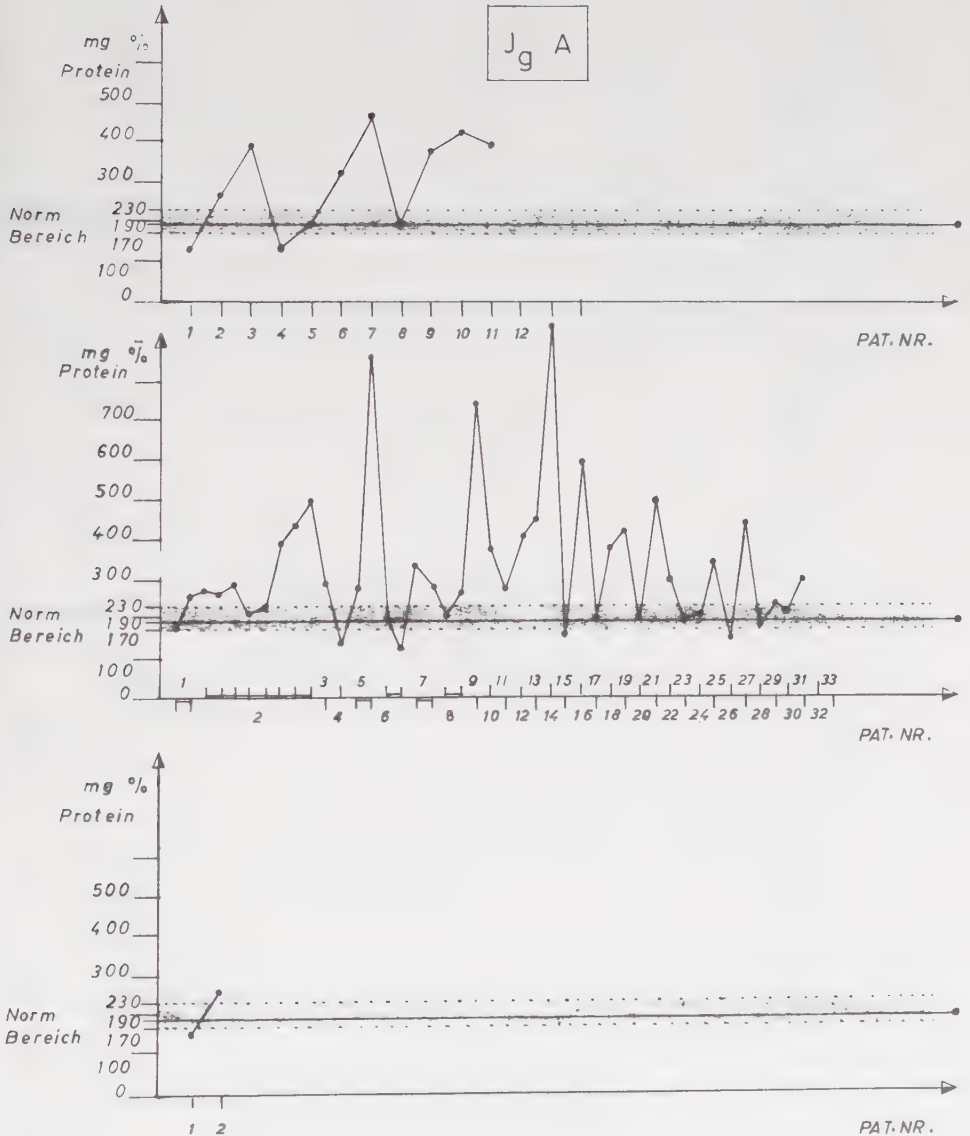


TABELLE 16

Verteilungsmuster von IgM bei der zirkumskripten Sklerodermie, der systemischen progressiven Sklerodermie und bei der Sklerhypofaszie.

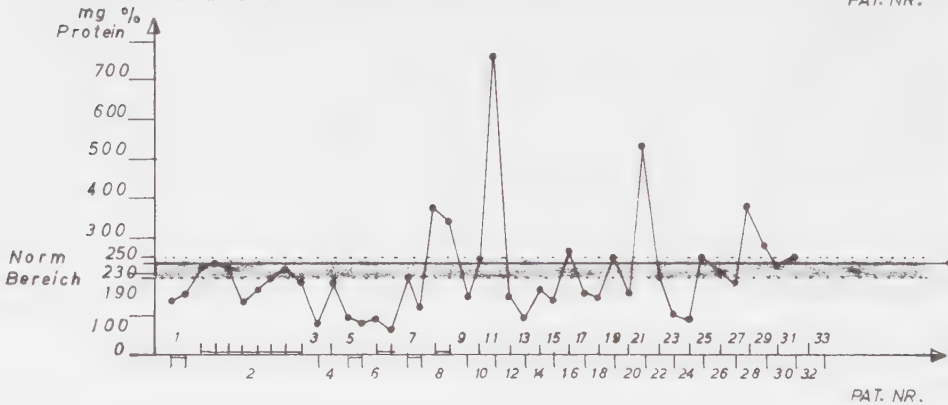
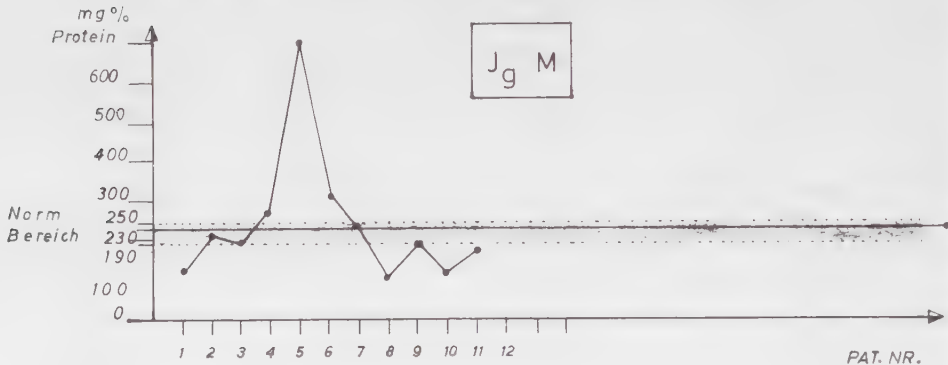
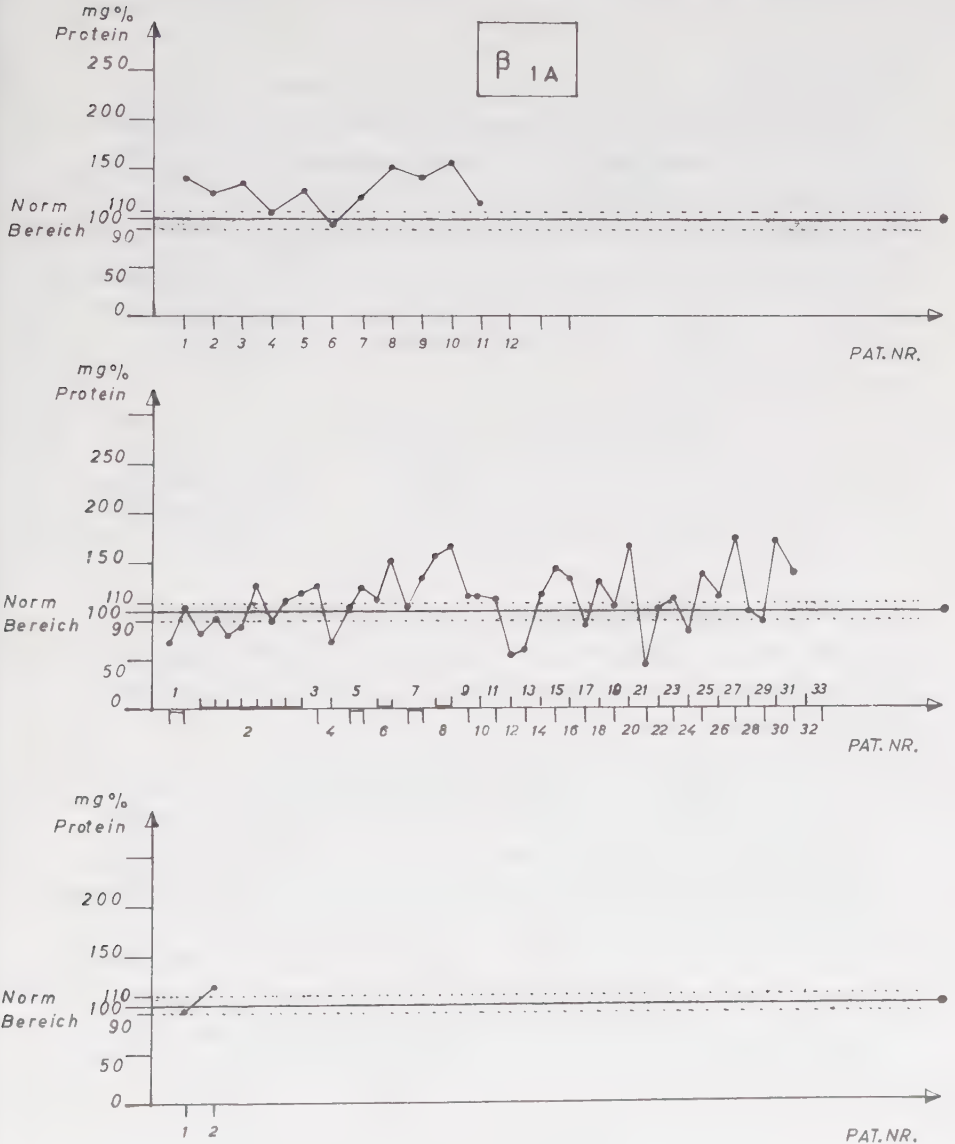


TABELLE 17

Verteilungsmuster von β_{1A} bei der zirkumskripten Sklerodermie, der systemischen progressiven Sklerodermie und bei der Sklerhypofaszie.



d) Vergleichende Betrachtung der Immunglobuline
und des Komplementbestandteils bei den einzelnen
Sklerodermieformen

TABELLE 18

IMMUNGLOBU- LINE und KOMPLEMENT	ZIRKUMSKRIPTE SKLERODERMIE	SYST. PROGRESS SKLERODERMIE	SKLERHYPOFASZIE
J _g G	ERHÖHUNG ↑	ERHÖHUNG ↑	LEICHTE ERNIEDRIGUNG ↓
J _g A	ERHÖHUNG ↑	ERHÖHUNG ↑	LEICHTE ERHÖHUNG ↑
J _g M	LEICHTE ERNIEDRIGUNG ↓	LEICHTE ERNIEDRIGUNG ↓	ERHÖHUNG ↑
β ₁ A	ERHÖHUNG ↑	LEICHTE ERHÖHUNG ↑	ERHÖHUNG ERNIEDRIGUNG ↓

In den Ergebnissen der quantitativen Bestimmung von Immunglobulinen und des Komplementbestandteils (bei den einzelnen Krankheitsbildern der Sklerodermie) konnten Übereinstimmungen, aber auch Unterschiede im Immunmuster festgestellt werden.

Bei der zirkumskripten und bei der systemischen progressiven Form zeigten sich sowohl bei Immunglobulin IgG und besonders bei Immunglobulin IgA eine eindeutige gleichsinnige Erhöhung. Auch bei der Sklerhypofaszie war IgA leicht erhöht; IgG dagegen zeigte sich leicht erniedrigt.

Bei Immunglobulin IgM fand sich bei beiden ersteren Formen eine leichte Erniedrigung; im Gegensatz dazu bei der Sklerhypofaszie eine deutliche Erhöhung. Jedoch können zwei Fälle als nicht repräsentativ bezeichnet werden.

Der Komplementbestandteil β_{1A} war bei der zirkumskripten Sklerodermie deutlich erhöht, bei der systemischen progressiven Sklerodermie weniger erhöht. Bei der Sklerhypofaszie zeigten sich die Werte unauffällig.

Generell konnte festgestellt werden, daß sowohl bei der zirkumskripten als auch bei der systemischen progressiven Form ein gleichartig verändertes Immunmuster gefunden wurde. Eine unterschiedliche Ausprägung in der von der Norm abweichenden Werten konnte in einer stärkeren Erhöhung von IgG und IgA bei der systemischen progressiven Sklerodermie und von β_{1A} bei der zirkumskripten Sklerodermie gezeigt werden.

- e) Prozentuale Abweichungen der Mittelwerte von Immunglobulinen und Komplementanteil von den Normalmittelwerten bei den einzelnen Sklerodermieformen

Ein noch genaueres Bild über das abweichende Verhalten von Immunglobulinen und Komplement bei der Sklerodermie erreicht man durch die Berechnung des prozentualen Anteils der jeweiligen Abweichung vom Normalbereich.

Es wurde wiederum in die drei genannten Kollektive (zirkumskripte Sklerodermie, systemische Sklerodermie und Sklerhypofaszie) unterteilt, um besonders bei den beiden ersteren Sklerodermieformen die Immunverhältnisse studieren zu können.

Auf den vorangehenden Tabellen wurde bereits die stärkere Erhöhung von Immunglobulin IgA sowohl bei der zirkumskripten als auch bei der systemischen progressiven Sklerodermie hervorgehoben. Bei der Berechnung der prozentualen Abweichung ergibt sich für die zirkumskripte Sklerodermie ein Wert von 60 %, für die systemische Sklerodermie sogar von 68 %; für die Sklerhypofaszie konnte hierbei keine signifikante Erhöhung festgestellt werden.

Auch IgG zeigte sich am veränderten Immunmuster mit einer Erhöhung beteiligt, jedoch nicht in so starkem Ausmaß wie bei IgA. Hier betrugen die prozentualen Abweichungen nach oben bei der zirkumskripten Sklerodermie 27 %, bei der systemischen progressiven Sklerodermie immerhin 47 %. Für die Sklerhypofaszie dagegen ergab sich eine leichte Erniedrigung von 8 %.

Auffallend war bei beiden ersteren Sklerodermieformen die zwar geringe, aber merkbare Erniedrigung von IgM auf 8 % bzw. 7 %. Auch hier verhielt sich IgM bei der Sklerhypofaszie wiederum gesinnig. Man fand eine prozentuale Erhöhung auf 19 %. Jedoch

ist für die Aussagekraft dieses Wertes die Kollektivgruppe zahlenmäßig zu gering.

Für den Komplementanteil β_{1A} ergab sich im Gegensatz zu IgG und IgA die stärkere prozentuale Abweichung von 27 % für die zirkumskripte Sklerodermie; für die systemische progressive Sklerodermie resultierte eine Veränderung nach oben von lediglich 12 %. Auch hier ist das gleichsinnige nach oben veränderte Immunmuster bei beiden Krankheitsbildern hervorzuheben. Für die Sklerhypofaszie ergab sich eine unerheblich prozentuale Erhöhung von 2 %.

TABELLE 19 Prozentuale Abweichung

IMMUNGLOBUL. KOMPLEMENT	NORMALMITTEL WERTE	MITTELWERT E bei		
		zirk. SKLEROD.	syst. progr. SKLER.	SKLERHYPOFASZIE
Jg G	1300 mg %	1650 mg %	1915 mg %	1200 mg %
	PROZENTUALE ABWEICHUNG	27% ↑	47% ↑	8% ↓
Jg A	190 mg %	305 mg %	320 mg %	207 mg %
	PROZENTUALE ABWEICHUNG	60% ↑	68% ↑	9% ↑
Jg M	230 mg %	212 mg %	213 mg %	273 mg %
	PROZENTUALE ABWEICHUNG	8% ↓	7% ↓	19% ↑
β_{1A}	100 mg %	127 mg %	112 mg %	102 mg %
	PROZENTUALE ABWEICHUNG	27% ↑	12% ↑	2% ↑↓

f) Ergebnisse der Papierelektrophorese

Ebenso wichen die Ergebnisse der Papierelektrophorese von denen Hautgesunder ab. Die Auswertung zeigte Veränderungen im Sinne einer Dysproteinämie, und zwar besonders in einer Änderung des Verteilungsmusters der Albumine und der γ -Globuline der Serumproteine. Typisch war eine γ -Globulinvermehrung auf Kosten der Albumine, wobei der Gesamteiweißgehalt des Serums im allgemeinen im Bereich der Norm blieb. Vereinzelt konnte eine Zunahme des Gesamteiweißspiegels bei der systemischen progressiven Form der Sklerodermie beobachtet werden. Hierbei war die Albumin-Verminderung weniger ausgeprägt bzw. hatte eine stärkere Zunahme der γ -Globuline stattgefunden.

Das γ -Globulinsystem enthält bekanntlich die zirkulierenden Antikörper = Immunglobuline. Die gefundene Erhöhung der γ -Globulin-Werte deckt sich mit den oben festgestellten über den Normalbereich hinausragenden Immunglobulinen besonders von IgA und IgG. Das elektrophoretische Bild mit der verkürzten Albumin-Amplitude und der breitbasigen erhöhten γ -Globulin-Zacke ist typisch für subakut-chronisch-entzündliche Krankheitsverläufe.

Bei beiden Krankheitsbildern, der zirkumskripten und der systemischen progressiven Sklerodermie war die veränderte Zusammensetzung der Serumproteine analog; auch hier war die Vermehrung der γ -Globuline unter entsprechender Abnahme der Albumine bei der systemischen progressiven Form stärker ausgeprägt.

Die α_1 -, α_2 - und β -Globuline blieben im allgemeinen im Bereich der Norm. Vereinzelt kam es bei der systemischen progressiven Form im Verlauf eines neu auftretenden Schubes zu kurzzeitigen Erhöhungen dieser Globuline als Zeichen einer akuten Entzündungsreaktion.

Ergebnisse der Papierelektrophorese bei den untersuchten Sklerodermiepatienten:

Albumine: Der Normalwert liegt bei 60 rel. % (Mittelwert).
Die hier bestimmten Mittelwerte betrugen 45,6 rel. %; diese stellen eine eindeutige Abnahme dieser Proteinfraction dar.

γ -Globuline: Der Normalwert liegt bei 16 rel. % (Mittelwert).
Die gefundenen Mittelwerte lagen bei 27,1 rel. %; diese signifikante Erhöhung konnte besonders bei der systemischen progressiven Sklerodermie ermittelt werden. Hierbei konnten Werte bis zu 43 rel. % gefunden werden.

g) Ergebnisse der Immunelektrophorese

Bei einigen Patienten mit systemischer progressiver Sklerodermie wurde eine Immunelektrophorese der Serumproteine durchgeführt. In keinem einzigen Fall zeigte sich ein Hinweis für abnorm gebildete Eiweißkörper. Somit konnte praktisch eine Paraproteinämie ausgeschlossen werden.

h) Ergebnisse der Blutsenkungsgeschwindigkeit

Analog zu den Verschiebungen der einzelnen Eiweißkomponenten des Serums als Ausdruck einer Dysproteinämie bei chronisch-entzündlichen Krankheitsbildern konnten auch Veränderungen der Blutsenkungsreaktion mit teilweise erheblicher Beschleunigung festgestellt werden (Tab. 20, 21 und 22).

i) Andere Blutserumwerte

Auch die für chronisch-entzündliche Krankheitsverläufe typische Verminderung des Serumeisenspiegels bzw. Erhö-

hung des Serumkupferspiegels konnte bei den meisten Patienten mit der systemischen progressiven Sklerodermie ermittelt werden. Bei der zirkumskripten Form dagegen waren diesbezüglich keine abweichenden Veränderungen festzustellen (Tab. 20, 21 und 22).

Bei der bei allen Patienten durchgeführten Luesserologie fand sich in zwei Fällen ein "falsch positives" Ergebnis. Klinisch konnte eine derartige Erkrankung ausgeschlossen werden.

Die Beobachtung von sog. "falsch positiven" Ergebnissen führt man auf den vermehrten bzw. veränderten γ -Globulinspiegel im Serum zurück. Man vermutet hier Antikörper gegen Lipid-Antigene als Ursache.

Dieses Phänomen einer "falsch positiven" Aussage wurde auch beim Rheumafaktor bzw. den verschiedenen rheumatischen Seroreaktionen beobachtet.

Als Zeichen autoimmunologischer Vorgänge konnten die bei mehreren Patienten positiven Ergebnisse von Auto-Antikörpern gegen Zellkernmaterial nachgewiesen werden. Wichtige Hinweise lieferten hierzu der L. E. -Immunfluoreszenztest sowie der Nachweis des antinukleären Faktors = ANF. Diese Untersuchungen wurden nur an den Patienten mit der systemischen progressiven Sklerodermie durchgeführt.

TABELLE 20

Blutsenkungsgeschwindigkeit, Serum-Eisen, Serum-Kupfer, rheumatische Seroreaktionen, L. E. -Phänomene, Luesserologie, Kryoglobuline und Kälteagglutinine bei den untersuchten Patienten mit der zirkumskripten Sklerodermie.

PAT. NR.	BKS [mm]	Fe/Cu [%]	WAALER- ROSE-TEST AST $\left[\frac{\text{I.E.}}{\text{ml}}\right]$	RHEUMA- FAKTOR	LEFAKTOR LE-ZELLEN	LUES - SEROLOGIE	KRYOGLOB. KÄLTE - AGGL.
1.) M. Schm.	8/24	—	—	—	—	neg.	—
2.) O. H.	10/20	—	—	—	—	neg.	neg.
3.) L. B.	12/15	—	—	—	—	neg.	—
4.) F. H.	25/42	116/124	1:16 200	neg.	neg.	neg.	schwach pos.
5.) M. S.	16/30 30/46	—	—	neg.	—	neg.	—
6.) V. E.	11/26	—	—	—	—	neg.	—
7.) J. R.	16/60 20/42	179/138	1:8 800	neg.	neg.	neg.	neg.
8.) A. B.	10/24	100,5/151,5	1:16 400	neg.	neg.	neg.	pos.
9.) D. S.	34/57	—	200	—	neg.	neg.	—
10.) E. A.	29/55	143/—	—	—	—	neg.	—
11.) M. ST.	35/54	—	—	—	—	stark pos.	—

— = nicht durchgeführt

TABELLE 21

Blutsenkungsgeschwindigkeit, Serum-Eisen, Serum-Kupfer,
rheumatische Seroreaktionen, L. E. -Phänomene, Luesserologie,
Kryoglobuline, Kälteagglutinine und ANF bei den untersuchten
Patienten mit der systemischen progressiven
Sklerodermie.

PAT.NR.	B K S [mm]	Fe/Cu [δ %]	WAALER- ROSETEST AST [$\frac{1}{100}$ ml]	RHEUMA- FAKTOR C R P	LE-FAKTOR LEZELLEN	LUES- SEROLOGIE	KRYOGLOB. KÄLTEAGG.	A N F
1.) H.N.	8/20 22/45	—	—	neg.	neg.	neg.	neg.	—
2.) K.B.	20/37	—	—	neg.	neg.	neg.	—	—
	23/47	—	—	—	—	—	—	—
	28/61	—	—	—	—	—	—	—
	30/59	—	—	—	—	—	—	—
	21/48	66/123	1:32	neg.	neg.	—	neg.	—
	28/56	—	—	neg.	—	neg.	—	—
	48/74	—	—	—	—	—	—	—
	31/64	—	—	—	—	—	—	stark pos.
	54/81	75/—	1:16 450	—	—	—	—	pos.
3.) H.E.	24/39	—	—	—	—	neg.	—	—
4.) H.L.	13/31 20/42	—	1:64 400	—	neg.	neg.	—	—
5.) A.G.	44/61 43/80	57/50	—	neg. pos.	—	neg.	—	—
6.) B.E.	19/42 11/28	—	— 1:128	stark pos.	neg. neg.	neg. —	— pos.	— —
7.) H.P.	30/52 15/30	— 26/165	1:32 200	pos. —	— neg.	neg. —	— —	— pos.
8.) M.J.	9/25 24/41 86/117	— —	400 200	neg. —	pos. neg.	neg. neg.	— —	— —

TABELLE 21 - Fortsetzung

PAT. NR.	B K S [mm]	Fe/Cu [δ %]	WAALER- ROSE-TEST AST [I.E. m]	RHEUMA- FAKTOR CRP	LE-FAKTOR- LE-ZELLEN	LUES- SEROLOGIE	KRYOGLOB. KÄLTE- AGGL.	ANF
9) A.S.	58/88	—	1:32 200	neg. neg.	—	neg.	neg.	—
10) E.W.	23/47	136/225	1:1024 200	pos neg.	—	neg.	—	—
11) M.N.	51/79	69/131	200	—	—	neg.	neg.	—
12) L.E.	33/67	234/154	1:32 200	neg. neg.	neg.	neg.	—	—
13) A.F.	9/25	120/129	1:32 200	neg. neg.	—	neg.	—	—
14) F.B.	9/23	51/151	—	—	neg.	stark pos.	—	pos.
15) F.L.	3/7	—	—	—	neg	neg.	—	neg.
16) A.K.	52/85	68/192	—	—	—	neg.	—	—
17) M.D.	25/48	—	1:16 400	neg pos.	—	neg.	—	neg.
18) J.F.	50/92	—	1:512 200	pos. neg.	neg.	—	—	pos.
19) F.F.	2/4	189/192	—	—	—	neg.	—	—
20) A.R.	56/99	91/165	—	—	—	neg.	—	neg.
21) H.D.	104/122	60/248	1:8 100	neg. neg.	—	neg.	—	stark pos.
22) R.D.	20/41 17/31	—	200	—	—	neg.	—	—
23) E.P.	20/39	79/160	—	—	—	neg	—	—
24) J.R.	6/18	119/121	1:128 200	neg neg	stark-pos. stark-pos.	neg	—	stark pos
25) H.K.	38/60 54/81	357/165	1:1024 300	stark pos.	—	neg	—	stark pos

TABELLE 21 - Fortsetzung

PAT. NR.	BKS [mm]	Fe/Cu [%]	WAALER- ROSE-TEST AST $\left[\frac{E}{ml}\right]$	RHEUMA- FAKTOR CRP	LE-FAKTOR LE-ZELLEN	LUES - SEROLOGIE	KRYOGLOB. KÄLTEAGGL.	ANF
26.) SF	23/44	115/184	—	—	neg.	neg	—	stark pos.
27.) PS	54/102 39/68	43,4/-	1:32 200	pos. pos.	—	neg.	—	pos.
28.) LT	50/70	—	— 200	neg. neg	—	neg	—	—
29.) G.R.	3/10	—	1:128 —	neg neg	neg pos	neg.	neg	pos.
30.) AKr	30/50	—	1:128 50	neg neg.	—	neg	—	—
31.) J.K.	22/34	—	1:256 150	— neg.	—	neg	—	pos

TABELLE 22

Blutsenkungsgeschwindigkeit, Serum-Eisen, Serum-Kupfer,
rheumatologische Seroreaktionen, L. E. -Phänomene, Luesserologie,
Kryoglobuline, Kälteagglutinine und ANF bei den untersuchten
Patienten mit Sklerhypofaszie.

PAT.NR	BKS [mm]	Fe/Cu [%]	WAALER- ROSE-TEST AST $\left[\frac{E}{ml}\right]$	RHEUMA- FAKTOR CRP	LE.FAKTOR LE-ZELLEN	LUES - SEROLOGIE	KRYOGLOB. KÄLTEAGGL.	ANF
1.) OZ.	18/35	—	1:1024 200	pos. neg	—	neg	—	—
2.) EF	20/37	—	—	neg neg	neg	neg	—	neg

III. DISKUSSION

Die Sklerodermie ist eine Erkrankung des Gefäß-Bindegewebes, deren Ätiologie bis heute umstritten ist.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, einerseits die Frage nach der Krankheitsidentität der verschiedenen Sklerodermieformen zu beleuchten, andererseits Anhaltspunkte für oder wider eine Autoimmunogenese der Sklerodermie zu gewinnen.

Hierzu wurde das quantitative Verhalten der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und des Komplementbestandteils β_{1A} mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion nach MANCINI (37) bestimmt.

Es ergab sich dabei ein von der Norm abweichendes Immunmuster für die drei gebildeten Kollektive der Sklerodermieformen - der zirkumskripten, der systemischen progressiven Sklerodermie und der Sklerhypofaszie.

Auch konnte ein eindeutig konkordantes Verhalten der erwähnten immunologischen Parameter sowohl bei der zirkumskripten als auch bei der systemischen progressiven Form festgestellt werden. Das im Gegensatz dazu diskordante Verhalten des Immunmusters bei der Sklerhypofaszie kann als nicht repräsentativ angesehen werden, da die hier gebildete Kollektivgruppe zu klein ist.

Die gewonnenen Ergebnisse lassen mehrere Schlußfolgerungen und Deutungen zu:

1. Zur Frage, ob die zirkumskripte Sklerodermie und die systemische progressive Sklerodermie zwei grundsätzlich voneinander unterschiedliche Erkrankungen darstellen ohne Übergänge von einer in die andere Form, oder ob es sich

um zwei Extremvarianten des gleichen pathologischen Prozesses handelt, können die festgestellten Immunmuster zur Beantwortung herangezogen werden:

- a) Sowohl bei der zirkumskripten als auch bei der systemischen progressiven Sklerodermie wurde ein gleichsinnig verändertes Immunverteilungsmuster festgestellt. Lediglich zeigte sich dies bei der systemischen progressiven Form in einer noch stärkeren Ausprägung.

Die höchste Abweichung ergab sich für beide Formen bei IgA, gefolgt von einer etwas geringer abweichenden Erhöhung von IgG. Dagegen war IgM bei beiden Krankheitsbildern leicht erniedrigt.

Für den Komplementbestandteil β_{1A} zeigte sich ebenfalls ein gleichsinniges immunologisches Verhalten, und zwar in einer leichten Erhöhung der Werte; hier jedoch war die stärkere Veränderung nach oben bei der zirkumskripten Form zu verzeichnen.

Im Sinne einer Krankheitsentität können auch die klinischen Erscheinungsformen und die histologischen Befunde interpretiert werden:

- b) Trotz unterschiedlichen Krankheitsbeginns und Verlaufs zeigten die klinischen Erscheinungen eindeutige Übereinstimmungen in den pathologischen Veränderungen der Haut bzw. der inneren Organe.

Besonders im klinisch manifesten Stadium konnten diese als Sklerosierung und Atrophie der jeweils befallenen Bereiche beobachtet werden.

- c) Histologisch konnte dies noch untermauert werden, als man bei beiden Krankheitsformen dieselben degenerativen Veränderungen am Bindegewebe durch Zunahme der Kollagenfasern mit fibrinoider Verquellung fand; im späteren Stadium erfolgte dann der Verschluß der nutritiven Gefäße durch die sklerotischen Wandveränderungen.

Nach neueren Untersuchungen, seit der Entdeckung verschiedener Kollagentypen, fand man im Kollagenpolymorphismus eine Änderung des Verhältnisses der einzelnen Kollagentypen zueinander, die dadurch zu Fehlfunktionen im Bereich des Bindegewebes führen. Auch hier waren die pathologischen Veränderungen bei beiden Sklerodermieformen identisch, und zwar war eine Verschiebung des Verhältnisses der Kollagentypen zueinander zu Gunsten des Typ-I-Kollagen-Anteils eingetreten, der sich in seiner übergeordneten Struktur durch dicht gepackte Fasern und Faserbündel auszeichnet. Das hier zurückgedrängte Typ-III-Kollagen tritt dagegen als feines, lockeres Netzwerk, das aus dünnen Fibrillen und Filamenten aufgebaut ist, auf (15).

Da sich also Immunverteilungsmuster, Klinik und Histologie in ihren pathologischen Veränderungen bei beiden Krankheitsformen gleichsinnig verhalten, können die zirkumskripte und die systemische progressive Form der Sklerodermie als Extremvarianten des gleichen Pathomechanismus betrachtet werden.

Es handelt sich demnach um ein und dieselbe Erkrankung.

Für die dritte gebildete Kollektivgruppe, die Sklerhypofaszie, konnte generell ein genau gegenteiliges Immunmuster festgestellt werden, jedoch waren die Abweichungen sowohl nach oben als auch nach unten wesentlich geringer ausgeprägt.

Für eine Bewertung in ihrer Aussagekraft ist diese dritte gebildete Kollektivgruppe nicht ausreichend, da das hier untersuchte Patientengut zu gering war.

Die klinische Verlaufsbeobachtung bei dieser Sklerodermieform läßt an die Möglichkeit eines Überganges von der zirkumskripten in die systemische Form denken, da man eine zusätzlich auftretende sklerodermatische Organbeteiligung feststellen konnte.

2. Zur Frage charakteristischer Immunmuster im Serum bei den verschiedenen Sklerodermieformen, die eine allergische oder autoallergische Genese dieser Erkrankung stützen könnten, sollen folgende pathologische Phänomene als Beantwortungsmöglichkeit herangezogen werden:

- a) Interpretation der gewonnenen Immunmuster im allgemeinen und speziell bei der Sklerodermie:

Die Theorie der Autoimmungenese der Sklerodermie ließ nach auffälligen immunologischen Veränderungen fahnden.

Bei der Suche konzentrierte sich das Interesse im wesentlichen auf drei Objekte und deren Beziehungen zueinander, die im Kernpunkt des immunologischen Geschehens stehen: Das Antigen, die Antikörper und das Komplementsystem.

Die Forschung nach einem möglichen Antigen bzw. Autoantigen erbrachte bis jetzt noch keine definitive Antwort.

Das Hauptinteresse dieser Arbeit galt dem quantitativen Verhalten der Antikörper und dem Komplementsystem bei den verschiedenen Sklerodermieformen im Vergleich zu Hautgesunden.

Als einfachste und reproduzierbare Werte liefernde Methode bot sich hierzu die einfache radiale Immundiffusion nach MANCINI (37) an. Mittels dieser wurden die Immunglobuline IgG, IgA, IgM und der Komplementbestandteil β_{1A} , der durch seine gute Antigenität zur Gewinnung spezifischer Antiseren für die immunologische Bestimmung sich als der geeignetste erwies, bestimmt; dessen quantitatives Verhalten korreliert bekanntlich mit der Gesamtkomplementaktivität (44, 45).

Mittels quantitativer Bestimmung der genannten Immunfaktoren kann allerdings lediglich ein indirekter Hinweis auf die Immungenese gewonnen werden, da keine spezifischen Antikörper sondern lediglich Proteinfractionen, denen die betreffenden Antikörper (= Immunglobuline) angehören, nachgewiesen werden.

Ein hinweisender Zusammenhang mit der vermuteten Immungenese kann nämlich dann angenommen werden, wenn bei der gleichen Erkrankung eine reproduzierbare Erhöhung oder Erniedrigung eines Immunfaktors festgestellt werden kann, die mit den Krankheitsschüben korreliert.

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben in der Tat, daß die in der Verlaufsbeobachtung aufgetretenen Schübe bei der systemischen progressiven Sklerodermie einen korrelierten Anstieg besonders von IgA und von IgG, gefolgt von einem geringeren Anstieg des Komplementbestandteils β_{1A} , aufwiesen. IgM war zum selben Zeitpunkt der Untersuchung leicht erniedrigt. Bei der zirkumskripten Sklerodermieform, deren Verlauf zumeist einen stationären Charakter aufwies, waren die Immunglobuline wie bei der systemischen progressiven Form gleichsinnig verändert, jedoch lediglich in geringerer

Ausprägung. Die Korrelation eines schubförmigen Verlaufs zu einer Veränderung der immunologischen Parameter ist zwar hier nicht so eindeutig feststellbar, doch waren die erwähnten Immunglobuline besonders nach kurzzeitigem Auftreten der Erkrankung und bei längerem Bestehen der Krankheit, die mit den klinischen Zeichen einer langsamen Progredienz der sklerodermatischen Bezirke einherging, auffällig.

Dieses von der Norm abweichende Immunmuster deckt sich auch mit den anderen Untersuchungsergebnissen, die zur selben Zeit bestimmt wurden. Die Elektrophorese, die Blut-senkungsgeschwindigkeit, das C-reaktive Protein, die rheumatischen Seroreaktionen, die L. E. -Phänomene und der ANF zeigten veränderte Werte, die eine Verschiebung der einzelnen Proteinfractionen bzw. auffällige immunologische Parameter darstellen. In ihrer Aussagekraft können sie eine unspezifische Antwort des Immungeschehens bzw. eine allgemeine Aktivierung des immunologischen Apparates auf eine unbekannte Noxe beinhalten oder auch eine spezifische Immunantwort auf einen antigenen Reiz hin bedeuten.

Inwieweit all diese genannten Veränderungen - wie die der Immunglobuline, des Komplementbestandteils und der anderen oben erwähnten Ergebnisse - als Hinweis auf eine spezifische Immunantwort auf ein unbekanntes Antigen oder als eine unspezifische Globulinvermehrung gewertet werden können, kann allerdings letztlich nur mit dem Nachweis eines spezifischen Antigens entschieden werden.

Sollte es sich um eine spezifische Immunantwort auf ein Antigen handeln, so kann dieses ein von außen kommendes, "fremdes" Antigen sein. Die Antigen-Antikörper-Reaktion

müßte dann Veränderungen an der Kollagenfaser bewirken.

Es kann sich aber auch um ein körpereigenes Antigen (auto-genes Material) handeln, daß durch irgendwelche vorangegangenen Noxen das eigene Immunsystem ebenfalls zur Antikörper-Bildung, hier zur Autoantikörper-Bildung, veranlaßte.

b) Erklärungsversuch der immunologischen Pathogenese in Bezug auf die eigenen Untersuchungen:

Die Frage, ob die korrelierte Zunahme von IgG und besonders von IgA sowie die leichte Erhöhung des Komplementbestands teils β_{1A} bei gleichzeitiger Erniedrigung von IgM als Ausdruck einer Immunantwort auf ein unbekanntes Antigen hindeutet werden kann oder als unspezifische Begleitreaktion, ist schwierig zu beantworten. Man kennt weder alle Gründe einer quantitativen Änderung der einzelnen Immunglobulinfractionen und des Komplementbestands teils im Serum, noch hat man bis jetzt ein adäquates immunologisches Modell zur Erklärung des sklerodermatischen Immunmusters (42).

Die Spezifität dieser humoralen Antikörper - als Reaktionsprodukt auf ein unbekanntes Antigen - ist ungeklärt. Diese können Antikörper auf ein "Fremd"-Antigen sein, aber auch Auto-Antikörper darstellen, die diese Veränderung des Immunmusters bei der Sklerodermie bewirken.

Grundsätzlich können gegen ein und dasselbe Antigen Antikörper aller drei Haupttypen von Immunglobulinen gebildet werden (57). Diese Bildung humoraler Antikörper kann in zeitlich unterschiedlicher Folge geschehen, so daß erst Antikörper vom IgM-Typ und zuletzt solche vom IgG-Typ gebil-

det werden. Dabei ist für die Art der Reaktion neben der Qualität des Antigens auch dessen Quantität ausschlaggebend (21, 57).

Der Nachweis zellulärer Antikörper, d.h. entsprechend geprägter Lymphozyten (= Immunozyten) steht noch aus.

Selbst wenn man vom Vorhandensein von Auto-Antikörpern überzeugt ist, muß deren Pathogenität durch Übertragung im Tierexperiment erst bewiesen werden.

Auch die Bewertung des erhöht gefundenen Komplementbestandteils im Serum läßt die Frage offen, inwieweit dies Ausdruck eines immunologischen Mechanismus im Sinne einer spezifischen Beantwortung eines Antigen-Reizes ist oder nur eine unspezifische Begleiterscheinung eines entzündlichen Vorganges im Organismus darstellt.

FISCHEL (13, 14) konnte nachweisen, daß die Erhöhung des Serumkomplementbestandteils (ähnlich wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein) als Indikator eines akut-entzündlichen Vorganges ("Phänomen der akuten Phase") gewertet werden kann.

Diese Deutung der gefundenen Komplementerhöhung erlauben vergleichende Befunde der vorliegenden Arbeit, die für subakut-chronisch entzündliche Verläufe sprechen, wie z. B. die konstante mittlere Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die Erhöhung der γ -Globulin-Fraktion auf Kosten einer Albuminverminderung (bei relativ konstantem Gesamteiweißspiegel), die Erniedrigung von Serum-Eisen und gleichzeitiger Erhöhung von Serum-Kupfer.

Auf der anderen Seite kann der erhöhte Komplement-Titer

durchaus Ausdruck eines immunologischen Mechanismus im Sinne einer spezifischen Beantwortung eines Antigen-Reizes bedeuten. Das im Überschuß gebildete Komplement wird in die Antigen-Antikörper-Komplexe nicht eingebaut, wenn es sich um nicht Komplement-bindende Immunreaktionen handelt. IgA ist bekanntlich nicht Komplement-bindend, im Gegensatz zu IgG und IgM (22).

Wendet man diese Erkenntnisse auf die Sklerodermie an, so fand sich in den Untersuchungen, daß bei den sehr starken Erhöhungen von IgG der Komplement-Titer erniedrigt war. Diese Beobachtung könnte im Sinne einer Komplement-verbrauchenden Immunreaktion interpretiert werden. Indirekt spricht für die immunologische Deutung des Immunglobulinmusters, daß bei massiver Erhöhung von IgA, welches kein Komplement bindet, der Komplement-Titer im oberen Normbereich lag oder nur unwesentlich erhöht war. Diese unbedeutende Erhöhung dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, daß gleichzeitig - als Reaktion auf einen antigenen Reiz - auch Komplement vermehrt gebildet wurde.

Für IgM kann die leichte Erniedrigung dahingehend gedeutet werden, daß die Befunde einer Verminderung im Schub und einer Erhöhung in der Ruhephase dieser Erkrankung eine pathogenetische Annäherung der klinischen Manifestationen erlauben (40).

Sollten die IgM-Globuline bei der Sklerodermie eine pathogenetische Rolle spielen, so müßten sie Eigenschaften aufweisen, die eine Gefäßerweiterung und einen Serumaustritt bewirken könnten. Eine direkte kapillartoxische Wirkung der IgM-Makroglobuline (ähnlich wie bei der Purpura hyperglobulinaemica Waldenström) könnte hier zur Erklärung herangezogen werden (40).

Die erniedrigten IgM-Werte im Schub der sklerodermatischen Erkrankung könnten mit einer Exsudation ins Gewebe, die durch ihre mögliche kapillartoxische Wirkung verursacht wurde, in Zusammenhang stehen. Bekanntlich sind nämlich 70 % der IgM-Makromoleküle intravaskulär gelegen (22).

Diese genannten Befunde könnten mit den klinischen Beobachtungen der Raynaud-artigen Symptomatik, die besonders zu Beginn der systemischen progressiven Sklerodermie und bei jedem erneuten Auftreten eines Schubes aufgefallen war, in Einklang gebracht werden.

Für IgA, das sich hier als besonders von der Norm abweichend verhielt, kann gesagt werden, daß es seine Wirkung hauptsächlich an Oberflächenstrukturen entfaltet. Es ist das vorherrschende Immunglobulin in Sekretionen wie Kolostrum, Speichel, Nasen-, Bronchial- und Darmschleim. Damit scheint das IgA-Protein eine besondere Bedeutung für den Infektionsschutz von Schleimhäuten zu besitzen. Es ist also nicht nur ein humoraler, sondern auch ein gewebsständiger Antikörper (21, 57).

Im krankmachenden, d.h. allergischen Prozeß wurde dem IgA-Protein hautsensibilisierende Aktivität (z. B. im Prausnitz-Küster-Test bei Allergikern) nachgewiesen (23, 57). Zusätzlich wurde eine Mitbeteiligung von IgA an der Bildung antinuklearer Auto-Antikörper beim Lupus erythematoses und beim Rheumatismus festgestellt (2).

In Analogie zur Sklerodermie kann man auch hier vermuten, daß sich hier allergische bzw. autoallergische Phänomene im Bereich der IgA-Fraktion besonders an Schleimhäuten abspielen könnten, die einen möglichen Hinweis auf die pathogeneti-

sche Bedeutung bei der Sklerodermie durch die ausgeprägte Abweichung von der Normgrenze haben könnte. Auch hier geben die klinischen Veränderungen an Lunge und am Magen-Darm-Trakt Anlaß, an einen möglichen pathogenetischen Zusammenhang zu denken.

Die IgG-Fraktion ist das quantitativ weitaus überwiegende Immunglobulin im Serum. Es dient in der Hauptsache der Abwehr bakterieller Infekte (57).

Somit könnte die Erhöhung von IgG, die bei weitem nicht so ausgeprägt ist wie die von IgA, eine unspezifische Begleitreaktion bei der Sklerodermie darstellen, die in Zusammenhang mit den häufig aufgetretenen Infekten in Verbindung gebracht werden könnte.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit gibt die Sklerodermie Veranlassung zu vermehrter Bildung von humoralen Antikörpern in Verbindung mit dem Komplementsystem.

Die unterschiedlich starke Ausprägung dieser Veränderungen ergibt ein für die Sklerodermie charakteristisches Immunmuster, und zwar sowohl für die zirkumskripte als auch für die systemische progressive Form.

Somit bedeutet dieses charakteristische Immunmuster - zusätzlich zu Klinik und Histologie - ein weiteres diagnostisches Merkmal für die Sklerodermie.

Die Frage nach der Pathogenität dieser immunologischen Veränderungen und damit nach der allergischen bzw. autoallergischen Natur dieser Erkrankung muß noch offen bleiben, da beweisende Untersuchungen, wie die tierexperimentelle Übertragung mit Auslösung dieser Krankheit und der Nachweis spezifischer Immunozyten noch ausstehen.

Es kann jedoch an der Mitbeteiligung des Immunsystems am patho-physiologischen Ablauf dieser Erkrankung kein Zweifel bestehen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 44 Sklerodermiepatienten wurden im Blutserum quantitativ die Immunglobuline IgG, IgA, IgM und der Komplementbestandteil β_{1A} mittels der einfachen radialen Immundiffusion von MANCINI (37) in der Modifikation von AUGENER (1) bestimmt.

Es wurde dabei nach drei gebildeten Kollektivgruppen - der zirkumskripten, der systemischen progressiven Sklerodermie und der Sklerhypofaszie - unterschieden.

Zunächst wurden die klinischen Manifestations- und Verlaufsformen der Sklerodermie vergleichend dargestellt; und anschließend die drei verschiedenen ätiopathogenetischen Haupttheorien - wie spezifische Störungen des Bindegewebes, neurovaskuläre Ursachen und autoimmunologische Veränderungen - beleuchtet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zur Lösung zweier Probleme beizutragen:

Einerseits die Frage nach der Krankheitsidentität der einzelnen Sklerodermieformen, andererseits die Frage nach einer allergischen bzw. autoallergischen Erkrankungsnatur der Sklerodermie.

An Hand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse - wie gleichsinig verändertes Immunglobulinverteilungsmuster, übereinstimmende klinische Erscheinungen und identische histologische Befunde - konnte bei den ersten beiden gebildeten Kollektiven (zirkumskripte und systemische progressive Sklerodermie) gezeigt werden, daß es sich hierbei um Extremvarianten des gleichen pathologischen Prozesses handelt.

Die Kollektivgruppe der Sklerhypofaszie erwies sich zahlenmäßig als zu gering, um in ihren Befunden genügend aussagekräftig zu sein.

Die andere Frage nach der allergischen bzw. autoallergischen Genese der Sklerodermie konnte dahingehend beantwortet werden, daß eine Mitbeteiligung des Immunsystems außer Zweifel steht. Dies konnte sowohl am gleichsinnig von der Norm von Hautgesunden abweichendem Immunmuster dargestellt werden, als auch an anderen Auffälligkeiten (wie Elektrophorese, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, rheumatische Seroreaktionen, L. E. -Phänomene und ANF), die eine immunologische Beteiligung beinhalten, gezeigt werden.

Es konnte somit festgestellt werden, daß die Sklerodermie, die in zwei Extremvarianten auftritt, ein charakteristisches, von der Norm abweichendes Immunmuster aufweist.

Die Aussagekraft dieser immunologischen Veränderungen hinsichtlich der Pathogenese der Sklerodermie muß vorerst noch offen bleiben, da der Beweis eines spezifischen Antigens bzw. Auto-Antigens und der Nachweis spezifischer Immunozyten und damit die tierexperimentelle Übertragungsmöglichkeit mit Auslösung dieser Krankheit noch ausstehen.

V. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Augener, W. Immunanalyse von Glykoproteinen.
In: Peeters, H.: Proc. XII. Coll.
Protides of the Biological Fluids,
S. 363-371, Elsevier, Amsterdam,
(1965)
- (2) Barnett, E.V., Gamma_2 , gamma_{1A} and gamma_{1M}
J.J. Condemi, antinuclear factors in human sera.
J.P. Leddy and J.H. Vaughan
J. clin. Invest. 43, 1104-1115, (1964)
- (3) Becker, W., Methoden zur quantitativen Bestimmung
W. Rapp, von Plasmaproteinen durch Immunprä-
H.G. Schwick und zipitation.
K. Störiko
Zeitschrift f. Klin. Chemie, 3,
113-122, (1968)
- (4) Beneke, G. Einflüsse der Reifungs- und Alterungs-
prozesse auf die mesenchymale Reaktion.
In: Arzneimittel-Forschung (Drug
Research) 24, 219-267, (1974)
- (5) Böni, A., Behandlung der progressiven Skleroder-
K. Pavelka und mie mit D-Penicillamin.
M. Kludas
Münch. Med. Wschr. 111, 1580, (1969)
- (6) Bornstein, P., The nature and location of intramole-
A.H. Kang and cular cross-links in collagen.
K.A. Piez
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 55,
417-424 (1966)

- (7) Bornstein, P. and K.A. Piez A biochemical study of human skin collagen and the relation between intra- and intermolecular cross-linking.
J. clin. Invest. 43, 1813 (1964)
- (8) Buddecke, E. Polysaccharide und Polysaccharidsulfate des Bindegewebes.
In: D-Glucose, hsg. von Bartelheimer, H., W. Heyde, W. Thorn.
Enke, Stuttgart (1966)
- (9) Burnet, F.M. The clonal selection theory of acquired immunity.
Cambridge Univ. Press., London (1959)
- (10) Dameshek, W. Studies in auto-immunity.
In: Cellular concepts in rheumatoid arthritis.
Thomas, Springfield (1964)
- (11) Fahey, J.L. and E.M. McKelvey Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates.
J. Immunol. 94, 84-90 (1965)
- (12) Fischer, K. und A. Poschmann Autoaggressionskrankheiten.
In: Die gelben Hefte 4, 154-160, (1971),
Behring-Werke
- (13) Fischel, E.E. Serum complement as an indication of the presence and degree of inflammatory reaction in various diseases.
J. clin. Invest. 32, 568 (1953)
- (14) Fischel, E.E. Manifestations of acute inflammation in the plasma.
Med. clin. N. Amer. 41, 685-692 (1957)

- (15) Gay, St.,
P.K. Müller,
W.N. Meigel und
K. Kühn
Polymorphie des Kollagens. Neue Aspekte
für Struktur und Funktion des Bindege-
webes.
Der Hautarzt (im Druck)
Springer Verlag (1976)
- (16) Goetz, R.H.
The pathology of progressive systemic
sclerosis (generalized scleroderma).
Clin. Proc. 4, 337 (1945)
- (17) Harris, E.D. and
A. Sjoersdsma
Collagen content, solubility and cross-
linking in human dermis.
J. clin. Invest. 45, 1020, (1966)
- (18) Hartmann, F. und
H. Deicher
Bindegewebe.
In: Siegenthaler, W. : Klinische Patho-
physiologie, 806-843,
Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
- (19) Hauss, W.H.
Klinische Aspekte der mesenchymalen
Reaktion und Suppression.
In: Arzneimittel-Forschung (Drug
Research) 24, 219-267 (1974)
- (20) Hauss, W.H.,
G. Junge-Hülsing
und H. Holländer
Changes in metabolism of connective
tissue associated with ageing and arterio-
or atherosclerosis.
J. Atheroscler. Res. 2, 50 (1962),
Elseviers Publishing Comp., Amsterdam
- (21) Heide, K.
Immunologische Infektabwehr.
In: Aktuelle Immunologie in Klinik und
Praxis, 48-63 (1971),
Med. Verlagsgesellschaft, Marburg

- (22) Humphrey, J.H. und R.G. White Immunologie.
Thieme Verlag, Stuttgart (1971)
- (23) Ishizaka, K., T. Ishizaka and M.M. Hornbrook Blocking of Prausnitz-Küstner sensitization with reagin by normal human β_{2A} -globulin.
J. Allergy 34, 395-403 (1963)
- (24) Kaplan, M.H. and M.L. Suchy Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens.
II. Cross-reaction of antisera to mammalian heart tissue with a cell wall constituent of certain strains of group A streptococci.
J. exp. Med. 119, 643 (1964)
- (25) Keining, E. und O. Braun-Falco Dermatologie und Venerologie.
J.F. Lehmann Verlag, München (1969)
- (26) Keller, A. und A. Wiskott Lehrbuch der Kinderheilkunde, 610.
Thieme Verlag, Stuttgart (1969)
- (27) Kirrane, J.A. and L.E. Glynn Immunology of collagen.
In: International review of connective tissue research, Bd. 4, hsg. von Hall, D.A., Academic Press, New York, London; New York (1968)
- (28) Korting, G.W. Dermatologisches Grundwissen.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1973)
- (29) Korting, G.W. und H. Holzmann Die Sklerodermie und ihr nahestehende Bindegewebsprobleme.
Thieme Verlag, Stuttgart (1967)

- (30) Kresse, H. und E. Buddecke Veränderungen in der Aktivität Chondroitinsulfat-Protein abbauender Enzyme des Arteriengewebes im Alter und bei Arteriosklerose.
Z. klin. Chemie 6, 251 (1968)
- (31) Kühn, K. Untersuchungen über die intra- und intermolekularen Bindungen des Kollagens.
Leder 14, 287 (1963)
- (32) Kühn, K. Untersuchungen zur Struktur des Kollagen.
Naturwissenschaften 54, 101 (1967)
- (33) Kühn, K. Kollagenstoffwechsel.
In: Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 24, 219-267 (1974)
- (34) Klemperer, M.R., S. P. Gotoff, C. A. Alper and F. S. Rosen Estimation of the serum beta 1C globulin concentration: Its relation to the serum hemolytic complement titer.
Pediatrics 35, 765-769 (1965)
- (35) Letterer, E. Allgemeine morphologische Immunologie.
Schattauer Verlag, Stuttgart (1969)
- (36) Lindner, J. Der Proteoglykan-Stoffwechsel.
In: Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 24, 219-267 (1974)
- (37) Mancini, G., J. P. Vaerman, A. O. Carbonara and J. F. Heremans A single-radial-diffusion method for immunological quantitation of proteins.
In: Peeters, H.: Proc. XI Coll. Protides of the Biological Fluids, 370-373.
Elsevier, Amsterdam (1964)

- (38) Marghescu, S. Über die quantitative Bestimmung des Komplements mittels Immundiffusion. Klin. Wschr. 46, 991-995 (1968)
- (39) Marghescu, S. Über die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und der Komplementaktivität im Blutserum bei Dermatosen. I. Einleitung, Methoden und ihre kritische Beurteilung. Arch. klin. exp. Derm. 231, 120-129 (1968)
- (40) Marghescu, S. Über die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und der Komplementaktivität im Blutserum bei Dermatosen. II. Ergebnisse der Messung der hämolytischen Komplementaktivität, des Komplementbestandteils β_{1A} und der Immunglobuline γG , γA und γM bei Hautgesunden und Hautkranken. Arch. klin. exp. Derm. 231, 130-149 (1968)
- (41) Marghescu, S. Grundlagen der Immunbiologie. Fortschritte der prakt. Dermatologie und Venerologie, 6. Bd., 245-254 (1970). Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- (42) Marghescu, S. Quantitatives Verhalten von Immunglobulinen und Komplement bei Psoriasis. Arch. klin. exp. Derm. 238, 417-428 (1970)

- (43) Martin, G.,
S.R. Pinnell,
R.C. Siegel and
E.R. Goldstein
Chemistry and Molecular Biology of
Intercellular Matrix, 331.
Ed. Balazs E.A., Academic Press, Inc.
(1970)
- (44) Müller-Eberhard, H. J. Relation of a β_1 -glycoprotein of human
and U. Nilsson
serum to the complement system.
J. exp. Med. 111, 217 (1960).
- (45) Müller-Eberhard, H. J. Isolation and description of the fourth
and C. E. Biro
component of human complement.
J. exp. Med. 118, 447-466 (1963)
- (46) Rodnan, G.P.
A review of recent observations and current
theories on the etiology of progressive
systemic sclerosis (diffuse scleroderma).
J. chronic. Dis. 16, 929 (1963)
- (47) Rodnan, G.P.
Progressive systemic sclerosis (Diffuse
scleroderma).
In: Samter, M., H. L. Alexander: Immuno-
logical Diseases, 769-780.
J. & A. Churchill, London (1965)
- (48) Rodnan, G.P. and
R.H. Fennell, Jr.
Progressive systemic sclerosis sine
scleroderma.
J. A. M. A. 180, 665 (1962)
- (49) Rupec, M. und
O. Braun-Falco
Elektronenmikroskopische Untersuchungen
über das Verhalten der Kollagenfibrillen
der Haut bei Sklerodermie.
Arch. klin. exp. Derm. 218, 543 (1964)
- (50) Sackner, M.A.
Scleroderma.
Grune & Stratton, New York and London
(1966)

- (51) Schettler, G. Innere Medizin, Bd. II, 354-356.
Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
- (52) Schubotho, H.,
S. Raju und
F. Wendt Hyperplasie lymphoider Reticulumzellen
im Knochenmark bei idiopathischen auto-
immun-hämolytischen Anämien vom
Wärmeantikörpertyp.
Klin. Wschr. 44, 1319 (1966)
- (53) Shulman, L. E. Scleroderma (systemic sclerosis).
In: Miescher, P. A., H. J. Müller-
Eberhard: Textbook of Immunopathology,
Vol. II, 717-721.
Grune & Stratton, New York and London
(1969)
- (54) Steffen, C. Allgemeine und experimentelle Immuno-
logie und Immunpathologie und ihre kli-
nische Anwendung.
Thieme Verlag, Stuttgart (1968)
- (55) Tanter, M. L. Experimental Lathyrism.
In: International review of connective
tissue research, Bd. 3, hsg. von Hall,
D. A. Academic Press, New York, London;
New York (1965)
- (56) Vorlaender, K. O. Immunität.
In: Siegenthaler, W. : Klinische Patho-
physiologie, 420-444.
Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
- (57) Wetter, O. und
C. G. Schmidt Immunglobuline.
Schattauer Verlag, Stuttgart (1969)

- (58) Windhurst, D. B. Autoimmunity.
In: Crieep, L. H. : Dermatologic Allergy:
Immunology, Diagnosis, Management.
Saunders Comp. Philadelphia - London
(1967)
- (59) Wuhrmann, F. und Dysproteinämien und Paraproteinämien.
H. H. Märki Verlag Schwabe & Co., Basel, Stuttgart
(1963)
- (60) Zollinger, H. U. Pathologische Anatomie, Bd. I, 214,
Allgemeine Pathologie.
Thieme Verlag, Stuttgart (1969)

Herrn Prof. Dr. S. MARGHESCU danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas.
Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.
MARGHESCU für seine freundliche Hilfsbe-
reitschaft und Geduld bei der Durchführung
dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 10. 9. 1942 wurde ich als Tochter des Architekten Ernst-Richard Siegel und seiner Ehefrau Edith, geb. Wagner, in München geboren.

- | | |
|-------------|---|
| 1948 - 63 | Schulbildung mit Abitur an der Gisela-Oberrealschule München |
| 1964 - 66 | Ausbildung zur med. -techn. Assistentin an der Staatl. Lehranstalt für MTA in München, Pettenkoferstraße, mit Staatsexamen und Ableistung der Praktikantenzeit am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, im Klin. -chem. Labor |
| 1966 - 72 | Medizinstudium mit Staatsexamen an der Universität München |
| 1972 - 73 | Ableistung der Medizinalassistentenzeit |
| 17. 1. 1974 | Approbation |
| Seit 1974 | Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin in verschiedenen Krankenhäusern auf chirurgischen, gyn. -geb. hilflichen und pädiatrischen Abteilungen |

